

**Ein präventivmedizinisches Konzept
zur Untersuchung der kardiovaskulären Gesundheit**

Masterthesis
zur Erlangung des Master in Preventive Medicine
des Fachbereichs Medizin
der Dresden International University

vorgelegt von Dr. med. Peter Simon
aus Großsteffelsdorf

Dresden 2016

Aus der Dresden International University
der Technischen Universität Dresden

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. Andreas Birkenfeld

Prof. Dr. Dr. med. Aksam Yassin

Gutachter: Dr. Andreas Greiwing

Gutachter: Dr. Ralf Schomaker

Tag der Verteidigung: 19.08.2016

*Die Gesundheit zu erhalten heißt nicht bis zur Sättigung essen,
sondern sich vor Anstrengungen nicht scheuen*

Hippokrates von Kos

(460 bis etwa 377 v. Chr.), griechischer Arzt, „Vater der Heilkunde“

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
AIDS	acquired immune deficiency syndrome
ATP	Adenosintriphosphat
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AIx	Augmentationsindex
AugP	Augmentationsdruck
BIA	Bioimpedanzanalyse
BMI	body mass index
ca.	circa
CAVI	cardio-ankle vascular index
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
dl	Deziliter
FFM	Fettfreie Masse
Fig	figure
h	Stunde
HDL	high density lipoproteine
HIV	human immunodeficiency virus
Ig	Immunglobulin
IGF-1	insulin-like growth factor
IL	Interleukin
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low density lipoproteins
LPS	Lipopolysaccharide
m ²	Quadratmeter
MET	metabolic equivalent of task
min	Minute
mind	mindestens
mg	Milligramm

Abkürzungsverzeichnis

NO	Stickstoffmonoxid
N°	Nummer
NF-κB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
nm	Nanometer
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PP	Pulsdruck
RER	respiratory exchange ratio
SBP	systolischer Blutdruck
TNF-α	Tumor Nekrose Faktor α
UV	Ultraviolett
μm	Mikrometer
VEGF	vascular endothelial growth factor
VFB	viszeraler Fettbereich
VLDL	very low density lipoproteins
\dot{V}_{O2max}	Maximale Sauerstoffaufnahme
WB	western blot

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
1 Einleitung	5
1.1 Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen	5
1.2 Das Herz-Kreislauf-System	12
1.3 Anatomie der Blutgefäße und die Funktion des Endothels	14
1.4 Die endotheliale Dysfunktion	16
1.5 Die endotheliale Glykokalix	17
1.6 Pathogenese der Arteriosklerose	20
1.7 Die moderne Pandemie	22
1.8 Das metabolische Syndrom	25
1.9 Körperliche Aktivität und der Einfluss auf die Gesundheit	26
2 Zielsetzung	33
3 Ein präventivmedizinisches Konzept zur Erfassung der kardiovaskulären Gesundheit ..	34
3.1 Kardiovaskulären Hauptdeterminanten	34
3.2 Objektive Erfassung der körperlichen Aktivität im Alltag	37
3.3 Körperzusammensetzungsanalyse mittels Bioimpedanz	39
3.4 Die arterielle Gefäßsteifigkeit und der Cardio-ankle vascular index	46
3.5 Quantifizierung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie	55
3.5.1 Terminologie der Spiroergometrie	57
3.5.2 Nichtinvasive Herzzeitvolumenbestimmung mittels Inertgas	58
3.5.3 Die indirekte Kalorimetrie	59
4 Das Ganze ist mehr als die Summe aller Teile	61
5 Mögliche Anwendungsgebiete	65
6 Fazit	67
7 Zusammenfassung	68
8 Abstract	69
Literaturverzeichnis	70
Erklärung zur Masterthesis	102

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	103
-----------------	-----

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Top 10 der weltweit und deutschlandweit häufigsten Todesursachen	6
Abb. 2: Bereinigte Kosten von 1991 bis 2014 je Behandlungsfall in Deutschland	11
Abb. 3: Die Funktionalität des kardiovaskulären Systems	13
Abb. 4: Anatomie eines arteriellen Blutgefäßes	14
Abb. 5: Pathogenese der endothelialen Dysfunktion	16
Abb. 6: Glykokalix einer Zelle	18
Abb. 7: Schematische Feinstruktur und Mechanotransduktion der Glykokalix	19
Abb. 8: Effekte der Muskulatur im Organismus	24
Abb. 9: Definition des metabolischen Syndroms laut WHO	25
Abb. 10: Körperliche Aktivität und Kardiovaskuläres Risiko.	29
Abb. 11: Der Einfluss der Intensitätsmodalitäten	29
Abb. 12: Überlebenskurven abhängig vom Gesundheitszustand	31
Abb. 13: Relatives Sterberisiko in Abhängigkeit der Leistungsfähigkeit	31
Abb. 14: Eigenschaften von linearen und nichtlinearen Systemen	35
Abb. 15: Hauptdeterminanten der kardiovaskulären Gesundheit	36
Abb. 16: Beispiel für eine Analyse der körperlichen Aktivität	39
Abb. 17: Die Gefahr des vermehrten viszeralen Fettgewebes	40
Abb. 18: Viszerales Bauchfett verändert Blutlipidfraktionen	41
Abb. 19: Vereinfachter Schaltkreis einer BIA-messung	43
Abb. 20: Zylindermodelle in der Bioimpedanzmessung	44
Abb. 21: Beispiel einer Muskel-Fett-Analyse mittels BIA	45
Abb. 22: Beispiel für die Quantifizierung des viszeralen Fettgewebes	45
Abb. 23: Verschiedene aortale und radiale Druckpulskurven im Vergleich	47
Abb. 24: Zusammensetzung der aortalen Druckkurve	48
Abb. 25: Methodik und Bestimmung des dimensionslosen Parameters CAVI.	50
Abb. 26: Beispiel einer CAVI-Ermittlung	54
Abb. 27: Ablauf einer kardiovaskulären Gesundheitsuntersuchung	63

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Kriterien einer idealen kardiovaskulären Gesundheit	9
Tab. 2: Beispiele für moderate und intensive Aktivitäten	27
Tab. 3: Studien zum CAVI-Verhalten bei entsprechenden Risikofaktoren	52
Tab. 4: CAVI als nützlicher Parameter zur Kontrolle präventivmedizinischer Strategien	53

1 Einleitung

1.1 Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen

Obwohl seit vierzig Jahren die Zahl der kardiovaskulären Erkrankungen (CVD), Schlaganfälle und Herzinfarkte kontinuierlich sinkt, sind auch heute noch hauptsächlich Gefäßerkrankungen für die Morbidität und Mortalität in den meisten Industrienationen verantwortlich (Abb. 1) (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010). Zwar haben das Senken von Blutdruck oder Blutcholesterinwerten und das Zurückdrängen des Rauchens sowie der breite Einsatz effektiver Behandlungsstrategien bei Menschen mit koronarer Herzerkrankung (KHK) bedeutend zur kardiovaskulären Gesundheit beigetragen, jedoch ist nach wie vor die Last, die uns kardiovaskuläre Erkrankungen gemessen in verlorenen Lebensjahren, Verlust von Lebensqualität und direkte und indirekte Kosten für die Behandlung auferlegen, beträchtlich (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010). Hauptsächlich dazu beigetragen hat wohl die weltweit rapide ansteigende Anzahl von Übergewichtigen und Diabetikern, sowie der Zuwachs an Hochbetagten mit einem natürlich hohen Risiko an CVDs (D. Lloyd-Jones et al., 2009; D. M. Lloyd-Jones et al., 2010). Neueste Daten lassen zudem eine verlangsamte Reduktion der Todesrate im Bereich der KHK und eine steigende Anzahl an Krankenhauseinlieferungen aufgrund direkter oder indirekter Folgen der kardiovaskulären Erkrankungen vermuten (Ford & Capewell, 2007; D. M. Lloyd-Jones et al., 2010). Laut Statistischem Bundesamt verstarb hierzulande trotz fortschrittlicher Gesundheitsversorgung im Jahr 2014 etwa jeder dritte Mensch (38,9%) an einer Herzkreislauferkrankung (Bundesamt, 2015a, 2015b). Der Hauptanteil (92%) der an Herzkreislaufsystemproblemen Verstorbenen war älter als 65 Jahre, wobei Männer erwartungsgemäß häufiger betroffen sind als Frauen (56,9% vs 43,1%) (Bundesamt, 2015a, 2015b). Bösartige Neubildungen bildeten 2014 die zweithäufigste Todesursache gefolgt von den immer bedeutender werdenden chronischen Lungenerkrankungen wie COPD (Bundesamt, 2015b).

Wohlwissend, dass 90% der kardiovaskulären Gesundheit durch modifizierbare Parameter wie abnormale Blutlipidveränderungen, Rauchen, Bluthochdruck, viszerales Bauchfett, Diabetes und eine nicht ausreichende körperliche Betätigung verursacht sind, erschrecken diese Zahlen und zeigen zugleich das Defizit präventiver Maßnahmen auf ("Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013," 2015; Hobbs, 2015; Perk et al., 2012).

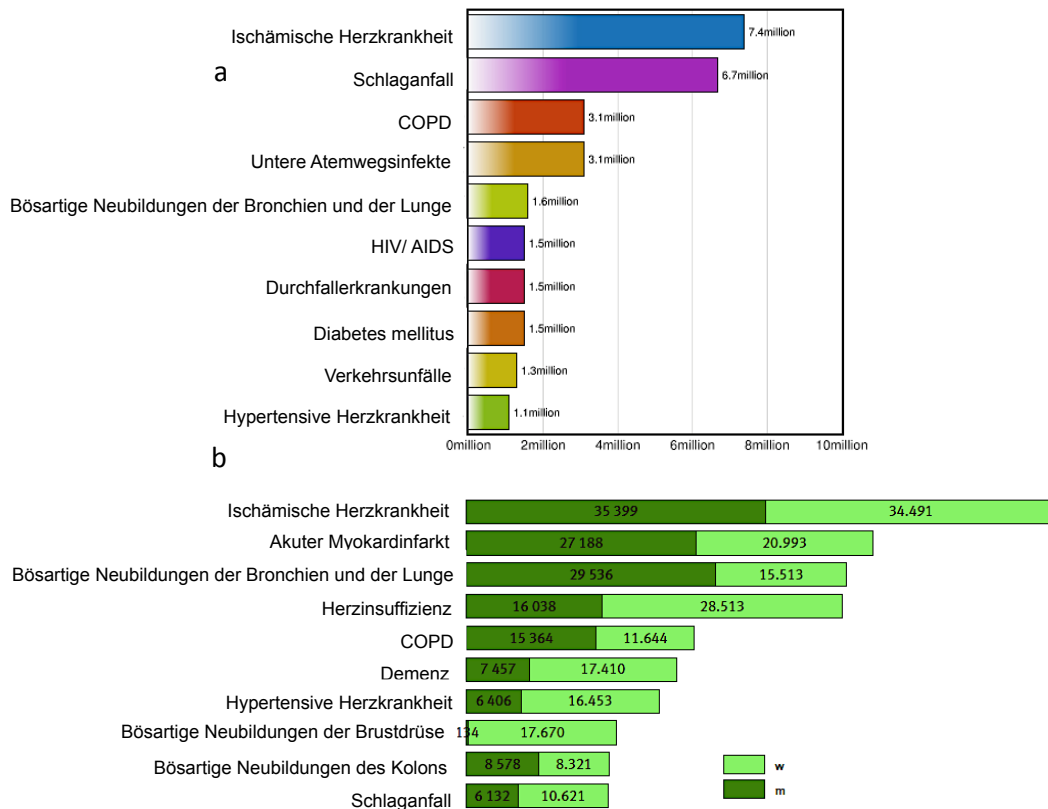


Abb. 1: Top 10 der weltweit und deutschlandweit häufigsten Todesursachen

Abbildungen modifiziert aus: a) World Health Organisation, The top 10 causes of death, N°310. b) Statistisches Bundesamt, Gesundheit, Todesursachen in Deutschland Fachserie 12 Reihe 4.

Die Präventivmedizin nimmt im Vergleich zur kurativen Medizin immer noch einen bedenkenswert geringen Stellenwert ein (Willich, 2007). Bisher ist weniger als ein Prozent der Gesamtausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung in die Primärprävention geflossen (Kirch & Badura, 2006). Dieses starke Missverhältnis ist unter anderem Folge von längerfristigen Entwicklungen im Gesundheitssystem zugunsten der hoch entwickelten Möglichkeiten bei intensiv- und akutmedizinischer Versorgung auf Basis naturwissenschaftlicher Erkenntnisse und technologischen Fortschritts (Willich, 2007). Erst seit einigen Jahren wird allmählich das große Defizit präventiver Bereiche in Deutschland diskutiert (Willich, 2007).

Die American Heart Association (AHA) hat 2010 in einem Positionspaper neben der bisherigen Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen die Förderung der kardiovaskulären Gesundheit in der Bevölkerung als eines ihrer Hauptziele definiert und

damit die offensichtlichen epidemiologischen Veränderungen berücksichtigt (Abb.1) (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010). Diesbezüglich wurden konkrete strategische und nationale Ziele zur Förderung der kardiovaskulären Gesundheit und konsekutiven Reduktion vaskulärer Krankheiten bis ins Jahr 2020 definiert, um der bedenkenswerten Krankheitsentwicklung der CVDs entgegenwirken zu können (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010). Eine große Herausforderung war die Definition und Quantifizierung der kardiovaskulären Gesundheit. Zur konstruktiven Umsetzung wurden dabei folgende drei Präventionskonzepte bezüglich kardiovaskulärer Gesundheit und Krankheitsvorsorge berücksichtigt (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010):

1. Der Einfluss der primordialen Prävention
2. Die Bedeutung von Risikofaktoren in der frühen Adoleszenz
3. Ausgeglichene Berücksichtigung populationsbezogener Gesundheitsförderung und die Risikobetrachtungen einzelner Individuen

Das Konzept der primordialen Prävention basiert auf der Strategie ganze Gesellschaften vor Ausbreitungen von Erkrankungen aller Art durch die Förderung eines gesunden Lebensstils zu bewahren (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010). Ist beispielsweise ein kardiovaskulär ungünstiges Moment im jungen Erwachsenenalter oder später entwickelt, führt das unweigerlich zu einer substantiellen Erhöhung des Lebenszeitriskos für chronische kardiovaskuläre Erkrankungen mit ihren schwerwiegenden Folgen (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010). Das Konzept der primordialen Prävention ist nicht neu und wurde schon in den späten 70ern Jahren des vergangenen Jahrhunderts von Strasser entwickelt und diskutiert (Strasser, 1978). Tatsächlich zeigt das Konzept mit den aktuell gültigen Guidelines und Empfehlungen zur Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen große Übereinstimmungen (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010). Erwähnenswert sind in diesem Kontext die für die Entscheidungsfindung eingeführten Grenzwerte, welche eine fragwürdige stufenartige Pathogenese der kardiovaskulären Erkrankungen vermuten lassen (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010). Vielmehr sollten für ein primärpräventives Vorgehen der fließende Übergang von gesund nach krank berücksichtigt und eine Fokussierung auf die Vermeidung ungünstiger Faktoren auf allen Ebenen gelegt werden. Denn auch verhältnismäßig weniger bedeutende Risikofaktoren verursachen über Dekaden hinweg kontinuierlich subklinische multifaktorielle Schäden im kardiovaskulären System, welche oftmals mit einer wenig berücksichtigten endothelialen Dysfunktion beginnen (Drexler et al., 2000). Schreiten diese destrukturierenden subklinischen Prozesse ungehindert fort, münden diese schließlich in einer für den Patienten spürbaren Manifestation der Erkrankung. Eine erstmals manifeste

Arteriosklerose beispielsweise ist aufgrund der vielschichtigen Entstehungsprozesse nur bedingt reversibel (Ikeda & Torii, 2005). Gerade deshalb ist es für die kardiovaskuläre Protektion aus salutogenetischer Sicht sinnvoll, der Vermeidung von Risikofaktoren auch schon in der Kindheit und jungen Adoleszenz die höchste Priorität zukommen zu lassen, wohlwissend, dass die Weichen für CVDs schon in diesem Lebensabschnitt gestellt werden (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010).

Darüber hinaus gibt es grundsätzlich zwei unterschiedliche Herangehensweisen zur Optimierung der gesundheitlichen Situation in einer Population (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010; Rose, 2008). Auf der einen Seite existieren Interventionsmöglichkeiten, die sich auf Individuen mit hohem Risiko konzentrieren, die auch als Hochrisikostategien bezeichnet werden (Rose, 2008). Dieses Vorgehen berücksichtigt die persönlichen individuellen gesundheitlichen Gegebenheiten und zielt auf konkrete persönlich maßgeschneiderte Verhaltens- und Therapiemaßnahmen ab. Auf der anderen Seite gibt es breit angelegte populationsbezogene Präventionsstrategien, wie beispielsweise der Jodierung von Speisesalz zur Vorbeugung von Strumae, die eine geringere Auswirkung auf das einzelne Individuum haben, als viel mehr auf die gesamte Population (BfR, 2004; D. M. Lloyd-Jones et al., 2010; Rose, 2008). Beide Interventionstrategien stehen in enger Beziehung zueinander, ergänzen und beeinflussen sich dabei wechselseitig (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010; "Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease," 1981). Die meisten gegenwärtigen Präventionsguidelines der Herzkreislauferkrankungen zielen beispielsweise auf gezielte Screeningmaßnahmen bei Menschen mit einem erhöhten Risiko ab (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010; Rose, 2008). Ein daraufhin eingeleitetes sinnvolles therapeutisches Vorgehen kann vielen Krankheitsprozessen in der subklinischen Phase entgegenwirken und einen großen Nutzen für das einzelne Individuum darstellen (Perk et al., 2012). Der erreichbare präventive oder therapeutische Wirkungsgrad dieser Maßnahmen ist für die betroffene Person wesentlich größer im Vergleich zu den populationsbezogenen Maßnahmen, die grundsätzlich andere präventive Maßnahmen forcieren können. Aus diesem Grund sind gezielte, individuell wirksame Präventionsmaßnahmen methodenbedingt im Interventionsradius oftmals auf eine kleine Subpopulation begrenzt (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010). Offensichtlich werden diese Relationen bei der Betrachtung der kardiovaskulären Erkrankungen und Todesfälle: entgegen den Erwartungen ereignen sich epidemiologisch die meisten kardiovaskulären Todesfälle bei Personen mit durchschnittlichen oder mild ausgeprägten kardiovaskulären Risikofaktoren. Geschuldet ist diese Tatsache der verhältnismäßig großen Anzahl der Individuen in dieser Subpopulation (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010; Rose, 2008). Effektive Präventionsstrategien basieren daher nicht nur auf einer hochgefährdeten Subpopulation, sondern sollten ebenso die populationsbezogenen

Verhältnismäßigkeiten berücksichtigen (Rose, 2008). Die Effizienz von populationsbezogenen Präventionsstrategien ist für eine Gesamtpopulation günstiger als die der Hochrisikostategie, obwohl die einzelne Person davon oftmals weniger profitiert, als bei der individuellen gesundheitlichen Vorgehensweise (D. M. Lloyd-Jones et al., 2010). Aus den oben aufgeführten Gründen sind ausgewogene präventive Strategien in modernen Industrienationen wichtiger denn je. Die AHA hat unter Berücksichtigung der krankheitsspezifischen und populationsbedingten Besonderheiten sieben Kriterien für das Konstrukt der idealen kardiovaskulären Gesundheit ausgearbeitet (Tab. 1) .

Tab. 1: Kriterien einer idealen kardiovaskulären Gesundheit modifiziert nach D. M. Lloyd-Jones et al., 2010, S. 591f.

Parameter	Definition idealer kardiovaskulärer Gesundheit
Raucherstatus Erwachsene > 20 Jahre Kinder zwischen 12-19 Jahre	nie geraucht, oder vor 12 Monaten aufgehört noch nie eine Zigarette geraucht
Body Mass Index Erwachsene > 20 Jahre Kinder zwischen 12-19 Jahre	< 25 kg/m ² < 85 Perzentile
Körperliche Betätigung Erwachsene > 20 Jahre Kinder zwischen 12-19 Jahre	≥ 150 min/ Woche moderate Aktivität oder ≥75min/Woche anstrengende Aktivität ≥ 60 min täglich moderate oder anstrengende Aktivität
Gesunde Ernährungsweise Erwachsene > 20 Jahre und Kinder 12-19 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 4-5 Tassen Früchte und Gemüse täglich - zwei mal pro Woche fetthaltiger Hochseefisch - begrenzte Mengen an komplexen Kohlenhydraten - ≤ 1,5 g Natrium täglich - ≤ 450 Kilokalorien in Form von gesüßten Getränken pro Woche
Gesamt Cholesterin Erwachsene > 20 Jahre Kinder zwischen 12-19 Jahre	unbehandelt < 200mg/dl unbehandelt < 170mg/dl
Blutdruck Erwachsene > 20 Jahre Kinder zwischen 12-19 Jahre	unbehandelt < 120/<80 mmHg unbehandelt < 90 Perzentile
Nüchternblutzucker Erwachsene > 20 Jahre Kinder zwischen 12-19 Jahre	unbehandelt < 100 mg/dl unbehandelt < 100 mg/dl

Geeignete Präventionsmaßnahmen zeichnen sich auch ökonomisch durch ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis aus (Schneider, 2006). Impfungen gehören beispielsweise bisher zu den wichtigsten und wirksamsten präventiven Maßnahmen, die in der Medizin zur Verfügung stehen (RKI, 2016). Moderne Impfstoffe sind gut verträglich, und unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen werden nur in seltenen Fällen beobachtet. So sind die Kosten und Risiken für Impfungen im Verhältnis zu den Therapiekosten und Komplikationen eines an der entsprechenden Erkrankung leidenden Patienten überschaubar und effizient (OECD, 2005). Die Kosteneffizienz präventiver Maßnahmen ist oftmals der Kosteneffizienz von Behandlung entsprechender Erkrankungen überlegen. Selbstverständlich müssen jedoch dafür zunächst Investitionen in Forschung und Diagnostik und in die sich daraus womöglich anschließenden Kosten präventiver oder therapeutischer Maßnahmen getätigt werden (Willich, 2007). Erst längerfristig ist durch erfolgreiche Umsetzung eine überproportionale Abnahme der Folgekosten und damit eine Nettoreduktion der Gesamtkosten zu erwarten (Willich, 2007). Durch die stetig zunehmende Ressourcenverknappung und die konstant steigenden Gesundheitsausgaben für die Behandlung akuter Erkrankungen rücken nun allmählich Präventionsmaßnahmen aller Art immer mehr in den Fokus der Forschung, Politik und betrieblichen Gesundheitsförderung (Crowley & Jones, 2016).

Die aktuellen Gesamtausgaben des deutschen Gesundheitssystems beziffern sich auf etwa 315 Milliarden Euro was etwa 11% des deutschen Bruttoinlandsproduktes entspricht. Allein für die stationäre Krankenhausversorgung akuter Erkrankungen beliefen sich die Kosten in Deutschland im Jahr 2014 auf rund 81,2 Milliarden Euro (Bundesamt, 2015a). Das bedeutet einen Kostenanstieg um etwa 4,1 % im Vergleich zum Vorjahr 2013 (78,0 Milliarden Euro) und ist im Einklang mit der kontinuierlichen Kostenexpansion pro Behandlungsfall seit 1991 (Abb. 2). Nicht berücksichtigt wurden dabei die Folgekosten der krankheitsspezifischen Nachsorgemaßnahmen wie ambulante Arztbesuche, langfristige Pharmakotherapie, Rehabilitationsmaßnahmen, Pflegeheimaufenthalte (Kolansky, 2009; Turpie, 2006).

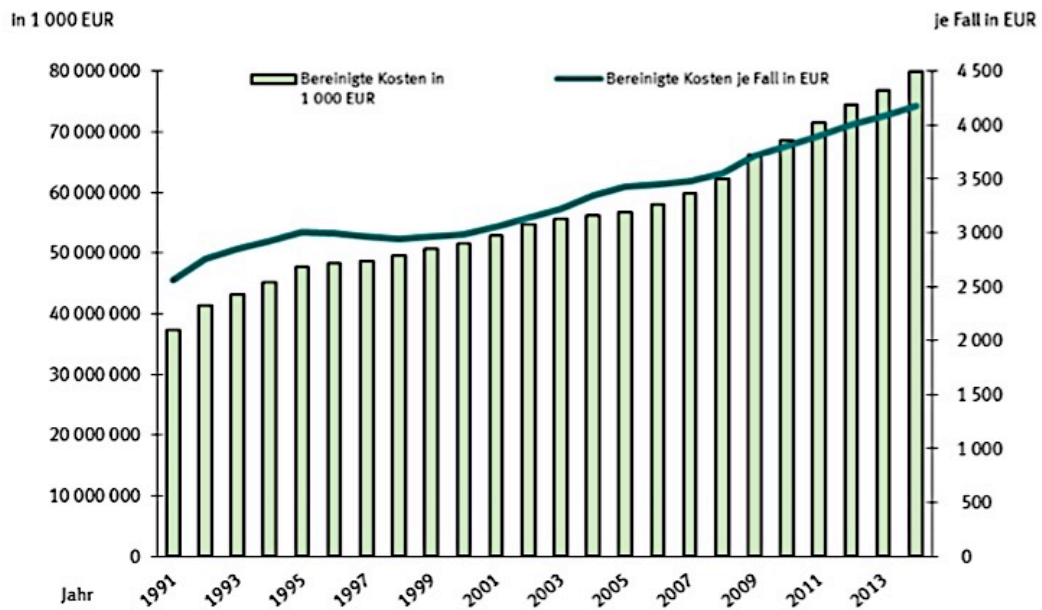


Abb. 2: Bereinigte Kosten von 1991 bis 2014 je Behandlungsfall in Deutschland

Abbildung aus: Statistisches Bundesamt, Gesundheit, Kostennachweis der Krankenhäuser, Fachserie 12 Reihe 6.3, 2014 S.7f.

Die weltweiten epidemiologische Krankheitsentwicklungen und der damit verbundenen Ressourcenverbrauch für therapeutische Maßnahmen, spiegeln mehr denn je den Bedarf einer medizinischen Fokussierung auf die Erhaltung der Gesundheit und die nötige Stärkung des Gesundheitsbewußteins wider. Wirksame Ansätze, den weiteren epidemiologischen Krankheitsgeschehnissen in Industrieländern entgegenwirken zu können, liegen in der Entwicklung von neuen oder verbesserten präventiven, diagnostischen, therapeutischen und rehabilitativen Interventionen (Hüsing, Hartig, Bührlen, Reiß, & Gaisser, 2008). Ziel ist es, eine Einsparung von direkten und indirekten Krankheitsfolgekosten und vor allem die Steigerung der Lebensqualität der Betroffenen bis ins hohe Alter zu erreichen. Die unangefochtene Dominanz der kardiovaskulären Erkrankungen in den Industrienationen bietet hierfür ein bedeutendes und vielversprechendes Potential für die Entwicklung und Umsetzung wirksamer Instrumente zur Verhinderung zukünftiger chronischer Erkrankungen. Zur Schonung der begrenzten Ressourcen einer Gesellschaft ist ein intelligenter und nachhaltiger Einsatz dieser notwendig. So bedarf es zur Vorbeugung oder Verzögerung chronischer kardiovaskulärer Erkrankungen einer Stärkung des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung, einer fundierten ärztlichen, qualitativ hochwertigen präventivmedizinischen Fort- und Weiterbildung und Verwendung kostengünstiger, zeitgemäßer und hochsensitiver Untersuchungsmethoden.

1.2 Das Herz-Kreislauf-System

Blutgefäße bilden in ihrer Komplexität ein in sich geschlossenes Kreislaufsystem, welches erstmals 1628 von dem englischen Arzt Wiliam Harvey beschrieben wurde (Mutschler, 2015). Zu den wichtigsten Komponenten, die mit Hilfe dieses Transportsystems verteilt werden zählen unter anderem Wasser, Elektrolyte, Atemgase, Nährstoffe und Metabolite des Zellstoffwechsels. Mit dem Massetransport wird auch die Thermoregulation gesteuert und die Zirkulation der humoralen und zellulären Bestandteile des Immunsystems gewährleistet. Wie essentiell dieses Körpersystem ist wird mit dem Zusammenbrechen der Kreislaufsituation ersichtlich, die unbehandelt binnen von Minuten unweigerlich zum Tode des Organismus führt (Mutschler, 2015). Die Vitalität aller Organe im menschlichen Körper ist damit unweigerlich von einem funktionierenden und anpassungsfähigen Herz-Kreislauf-System direkt oder indirekt abhängig (Mutschler, 2015). Den Motor für den Massetransport im Gefäßsystem bildet das Herz, welches entwicklungsgeschichtlich aus einem speziellen Teil eines Gefäßschlauches hervorgeht. Das Herz-Kreislauf-System stellt in der Entwicklung das erste funktionstüchtige Organsystem des Embryos dar (Zilles, 2010). Erste Herzaktionen sind ab der vierten Entwicklungswoche feststellbar. Grundsätzlich besteht das Herz-Kreislauf-System aus zwei physiologisch völlig unterschiedlichen Kreisläufen, die von den zwei strukturell unterschiedlichen Herzkammern gespeist werden. Der Körperkreislauf (Hochdrucksystem) erhält das Blut aus dem linken Herzen und versorgt alle Organe mit den erforderlichen Komponenten für die jeweilige Organfunktion (Mutschler, 2015). In diesem Kreislaufsystem herrscht ein wesentlich höherer mittlerer arterieller Druck von etwa 90 mmHg als im Lungenkreislauf (Mutschler, 2015). Der wesentlich niedrigere zentrale Venendruck (ZVD) im Lungenkreislauf beträgt im Mittel etwa 4 mmHg. Damit dominieren in den beiden Kreisläufen auch unterschiedliche physikalische Gesetzmäßigkeiten. Während für den Körperkreislauf vorrangig die Gesetze der Hämodynamik maßgebend sind, wirken sich im Lungenkreislauf vermehrt die Gesetzmäßigkeiten der Hämostatik aus (Mutschler, 2015).

Eine der grundlegendsten Gesetzmäßigkeiten in der Natur ist die Anpassungsfähigkeit von Lebewesen auf sich verändernde Umweltbedingungen (Weineck, 2010). Dabei umfassen biologische Adaptationen zentralnervale und neuromuskuläre Systeme ebenso wie Elemente auf zellulärer und subzellulärer Ebene (Weineck, 2010). Das Herz-Kreislauf-System nimmt jedoch eine entscheidend wichtige Rolle für das Überleben eines Säugetiers ein. Eine akute physische Belastung (mechanisch, metabolisch, koordinativ) kann nur dann adäquat beantwortet werden, wenn die geforderten Ressourcen jederzeit abrufbar und regenerierbar

sind (Weineck, 2010). Das Herz-Kreislauf-System muss sich dabei jederzeit auf die neuen Bedürfnisse des Organismus einstellen. Durch ständige dynamische Anpassungen an die erforderliche Stoffwechselaktivität des Lebewesens passen sich die Pumpleistung des Herzens und der Gefäßtonus den jeweiligen Bedürfnissen der verschiedenen Organsysteme an. Die Erhaltung der Funktionsfähigkeit dieses komplexen Systems bedarf regelmäßigen Trainings. Nur durch wiederkehrende Belastungen wird die Anpassungsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems erhalten. Anschauliche Auswirkungen einer nahezu völligen Ausschaltung von Belastungen auf das kardiovaskuläre System werden bei der Rückkehr von Astronauten aus dem Weltall ersichtlich (S. M. Lee, Feiveson, Stein, Stenger, & Platts, 2015): in der Schwerelosigkeit befindet sich das Herz-Kreislauf-System weitestgehend im Ruhezustand und so passt sich der Körper nach mehrwöchiger Aufenthaltsphase im Weltall an die neuen Bedingungen an. Muskelkraft, Knochenmasse und Belastungsfähigkeit des kardiopulmonalen Systems nehmen ab (S. M. Lee et al., 2015). Zurück auf der Erde müssen sich die Systeme aufgrund der Schwerkraft erneut an die Belastungssituationen anpassen. Astronauten leiden deshalb nach mehrwöchigen Weltraumaufenthalten im Wesentlichen an orthostatischen Dysregulationen sowie Muskel- und Knochenschwund. Die Ausschaltung der Schwerkraft zeigt sehr anschaulich, wie adaptionsfähig das Herzkreislaufsystem ist und wie essentiell regelmäßige Trainingsimpulse sind. Analog verhält es sich im Laufe des Lebens, wenn es durch Inaktivität, Alter und Erkrankungen zu einem Verlust der Flexibilität der Systeme kommt und das Herz-Kreislauf-System anfälliger für Störungen wird (Albert W. Taylor, 2008) (Abb.3). Daneben gibt es ebenso kontrollierbare Einflussfaktoren wie Rauchen, Adipositas, körperliche Inaktivität, Ernährung, Hypertonie, Fettstoffwechsel und Blutglukosespiegel, welche die notwendige Flexibilität und Funktionalität dieses komplexen Systems in Abhängigkeit von der Zeit beeinflussen (Erez et al., 2015)

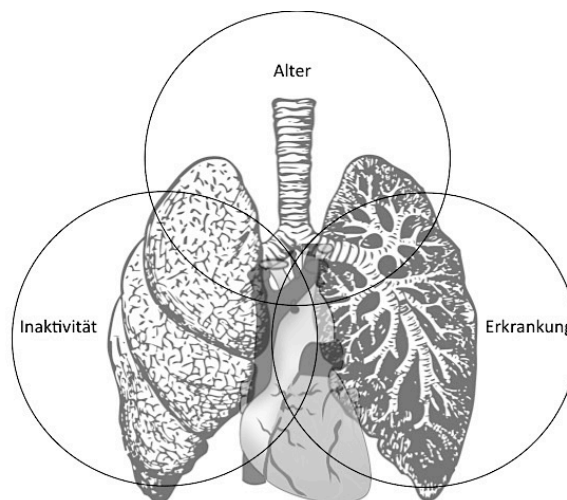


Abb. 3: Die Funktionalität des kardiovaskulären Systems modifiziert nach Albert W. Taylor, 2008 S. 4f.

1.3 Anatomie der Blutgefäße und die Funktion des Endothels

Grundsätzlich haben alle Blutgefäße den gleichen strukturellen dreischichtigen Aufbau der Gefäßwände. Die Tunica interna (Intima) bildet die innerste Schicht der Gefäßwände und besteht aus einem Verband aus Endothelzellen, die in einer Membran aus verschiedenen Kollagenfasertypen (Elastica interna) eingebettet sind. Die Intima wird von der wesentlich dickeren Tunica media (Media) umgeben. Die Media besteht aus vielen Lagen verschieden angeordneter glatter Muskelzellen. Die Tunica externa (Adventitia) bildet die äußerste Schicht und verbindet das Gefäß mit der extrazellulären Matrix (EZM) des umliegenden Bindegewebes. Die eigene Versorgung der Arterien erfolgt über kleine Gefäße innerhalb der Gefäßwände (Vasa vasorum). Die verschiedenen Schichten eines Blutgefäßes stehen eng miteinander in Kontakt und sind biochemisch über Zell-Zell-Kommunikationswege miteinander verwoben. Je nach Stoffwechsellage und Bedarf verändert sich der Gefäßtonus durch das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen Gewebeschichten und Botenstoffe des Blutes. Darüber hinaus durchspannen feine Fasern des vegetativen Nervensystems die Gefäße und regulieren mit dem Endothel gemeinsam den Gefäßtonus, der den Hauptregulator der Durchblutung darstellt (Abb. 4).

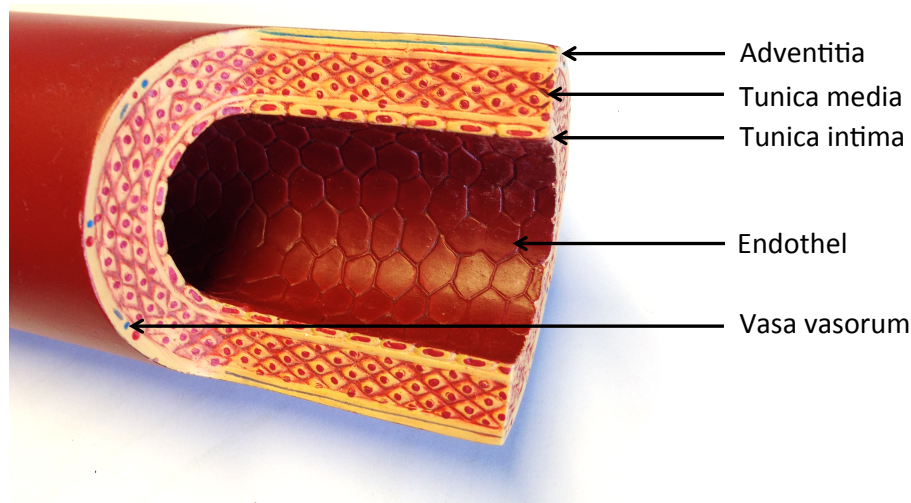


Abb. 4: Anatomie eines arteriellen Blutgefäßes

Venen besitzen eine wesentlich dünnere Wand als Arterien, sind jedoch grundsätzlich auch aus den oben beschriebenen Schichten aufgebaut. Im Venensystem befinden sich etwa zwei Drittel des gesamten Blutvolumens, weshalb Venen auch als Kapazitätsgefäße bezeichnet werden (Mutschler, 2015). Die Dehnbarkeit (Compliance) der Venen ist bis zu 15 mal höher

als die der Arterien (Mutschler, 2015). Folglich führen kleine Druckänderungen im venösen System zu einer starken Volumenzunahme (Speicherfunktion).

Das intakte Endothel ist für die Homöostase der Gefäßwand maßgebend (Drexler, Haller, Hornig, & Landmesser, 2000). Die Tunica intima bildet nicht nur die Kontaktfläche zwischen den Blutbestandteilen und der Gefäßwand, sondern beeinflusst aktiv die Gefäßregulation durch die Bildung von vasoaktiven Peptiden und Hormonen (Drexler et al., 2000). Wie wichtig das Endothel für die Regulation des Gefäßtonus ist, konnten Robert Furchgott und John Zawadzki demonstrieren: Gefäße dilatieren nur dann unter dem Einfluss von Acetylcholin, wenn das Endothel intakt ist. Bei einer endothelialen Dysfunktion führt die Applikation von Acetylcholin paradoxerweise zu einer weiteren Kontraktion anstatt zu einer Dilatation (Furchgott & Zawadzki, 1980). Für diese physiologisch bedeutsamen Erkenntnisse erhielten die beiden Forscher den Nobelpreis der Medizin.

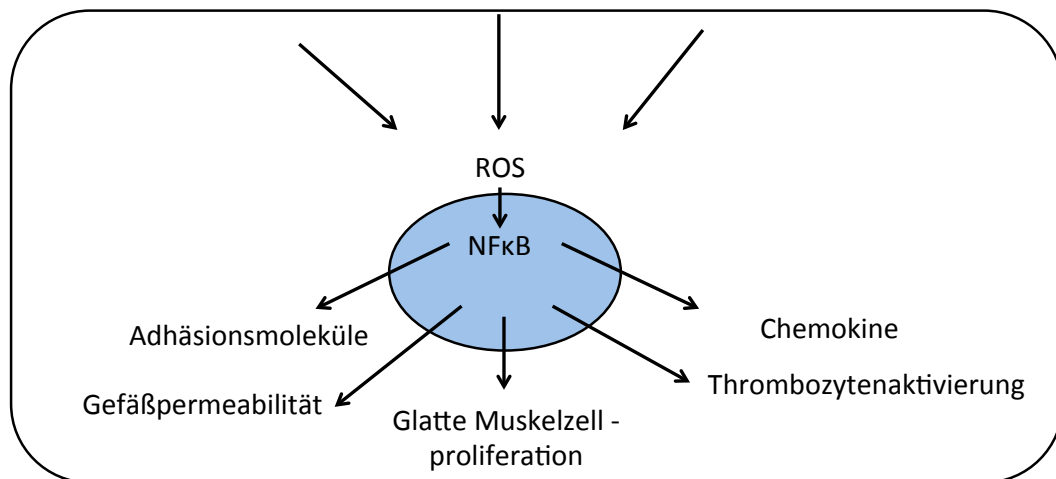
Zu den weiteren Funktionen des Endothels zählen unter anderem der Abbau von Neurotransmittern wie Noradrenalin und Serotonin, die enzymatische Spaltung von Adenosintriphosphat (ATP) und Adenosindiphosphat (ADP), deren Wiedersynthese, die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II und die Inaktivierung von Bradykinin durch das Angiotensin-Konversions-Enzym (ACE) (Mutschler, 2015). Als zentraler Vasodilatator wirkt das in den Endothelzellen gebildete Stickstoffmonoxid (NO). Als gut diffusibles Gas gelangt das von der endothelialen NO-Synthase (eNOS) gebildete NO in die benachbarten glatten Muskelzellen der Gefäße und lässt diese relaxieren. Eine erhöhte Schubspannung des vorbeiströmenden Blutes, gesteigerte Gefäßpulsationen, eine Abnahme des arteriellen Sauerstoff-Partialdrucks und vasoaktive Substanzen (Acetylcholin, Bradykinin, Histamin etc.) fördern eine erhöhte NO-Produktion (Drexler et al., 2000). Endotheline sind ebenfalls von den Endothelzellen gebildete Peptide und zählen bisher zu den stärksten bekannten vasokonstriktischen Botenstoffen (Drexler et al., 2000). Zusätzlich sind Endothelzellen bei der Adhäsion von Leukozyten und der Regulation der Gefäßpermeabilität beteiligt. Die auf ihrer Oberfläche exprimierten Selektine geleiten Leukozyten an bestehende Entzündungsgeschehen. Störungen der Endothelzellfunktion haben aufgrund ihrer Multifunktionalität auch multiple Auswirkungen. Eine Beeinträchtigung der Endothelfunktion geht beispielsweise mit einer verminderten Freisetzung von NO und damit einer beeinträchtigten Vasodilatation einher (Drexler et al., 2000). Ebenso wird die Entstehung von Gerinnseln durch eine endotheliale Dysfunktion begünstigt, da nur eine funktionell intakte Endothelzellschicht ausgeprägte antithrombotische Eigenschaften besitzt (Drexler et al., 2000).

1.4 Die endotheliale Dysfunktion

Die endotheliale Dysfunktion stellt eine Beeinträchtigung der komplexen Endothelzellfunktionen dar. Hohes low density lipoprotein (LDL), Rauchen, Hypertonus, Diabetes, erhöhtes viszerale Fettgewebe, psychosoziale Faktoren, Mangelernährung und Vitamindefizite, übermäßiger Alkoholverzehr und der Mangel an körperlicher Betätigung führten zu einer Begünstigung der endothelialen Dysfunktion (Anderson et al., 1995; Bonetti, Lerman, & Lerman, 2003; Gokce et al., 2002; Hadi, Carr, & Al Suwaidi, 2005; Kinlay & Ganz, 1997; Libby, Ridker, & Maseri, 2002; Sorensen et al., 1994; Yusuf et al., 2004). Neben der verminderten NO-Synthese und der vermehrten Endothelin-Sekretion gehen auch andere Störungen essentieller Funktionen des Endothels einher. Darunter zählen unter anderem die vermehrte Expressionsrate von Adhäsionsmolekülen, Chemokinsekretion, eine gesteigerte Leukozytenadhäsion, Thrombozytenaktivierung, Gefäßpermeabilitätssteigerung und eine unkontrollierte glatte Muskelzellproliferation und -migration (Abb. 5) (Anderson et al., 1995; Hadi et al., 2005; Kinlay & Ganz, 1997; Recoquillon et al., 2015).

Klinisch kann folglich eine gestörte endothelabhängige Vasodilatation als Indikator für eine endotheliale Dysfunktion interpretiert werden (Drexler et al., 2000)

Umweltgifte, Scherkräfte, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Zytokine, Bakterien, Viren



Proliferation, Inflammation, verminderte NO-Bildung, vermehrte Endothelin-Exprimierung

Abb. 5: Pathogenese der endothelialen Dysfunktion modifiziert nach (Drexler et al., 2000), Endothelfunktion bei kardiovaskulären Erkrankungen, Science Verlag S. 35f.

Reactive oxygen species (ROS) wirken sich konzentrationsabhängig ebenso auf die Physiologie des Endothels aus. In geringer Konzentration fungieren ROS als Signalmoleküle und beeinflussen fundamentale Zellprogramme, wie das Zellwachstum, den Zellstoffwechsel und die Koordination von Adaptationsprozessen der verschiedenen Gefäßschichten (Lum & Roebuck, 2001). Fallen diese hoch reagiblen Moleküle jedoch in größerer Menge an, wie bei Inflammationsprozessen oder lebensstilbedingt (Rauchen, Schlafmangel, Bewegungsmangel, etc.), können diese Radikale zu Zellmembranschädigungen und schließlich zum Zelltod führen (Lum & Roebuck, 2001). Für die Pathogenese des akuten Koronarsyndroms (ACS) spielt daher die endotheliale Dysfunktion eine fundamentale Rolle (Libby et al., 2002). Durch eine dauerhafte Exposition des Endothels gegenüber zellschädigenden, proinflammatorischen Prozessen im Gefäßsystem verliert das Endothel im Laufe der Zeit seine antithrombotischen Eigenschaften bei gleichzeitigem Verlust der lokalen Vasodilatation durch eine verminderte NO-Produktion. Aufgrund des multifaktoriellen pathobiochemischen Funktionsverlustes des Endothels können sich bereits abgelagerte weiche Gefäßplaques destabilisieren und eine verheerende Plaqueruptur zur Folge haben (Libby et al., 2002). So scheint das Endothel mit seinen gefäßmodulierenden Eigenschaften eine Schlüsselrolle für Gefäßerkrankungen, Gefäßsteifigkeit und Gefäßgesundheit zu spielen und rückt auch im Kontext der präventiven Medizin immer mehr in den Fokus der Forschung.

1.5 Die endotheliale Glykokalix

Jede Zelle in der Natur trägt einen dichten Saum verschiedenster Kohlenhydratstrukturen (Glykokalix) auf ihrer Oberfläche. Diese Zuckerglasur auf der Zelloberfläche variiert in der Größe und Zusammensetzung je nach Zell- und Gewebetyp. Die endotheliale Glykokalix (EG) ist eine multifunktionale Schicht aus verschiedensten membrangebundenen Makromolekülen, Kohlenhydratstrukturen wie Proteoglykanen, Glykosaminoglykanen (GAG) und darin enthaltenen Plasmaproteinen (Fu & Tarbell, 2013). Glykosaminoglykane sind lange Polymere, die aus tausenden Disaccharideinheiten bestehen und durch ihre chemischen Kombinationsmöglichkeiten der glykosidischen Bindungen eine extreme Diversität aufweisen (Varki A, 2009). Die in Glykoproteinen vorkommenden Oligosaccharide und Sialinsäuren verleihen der EG aufgrund ihrer vielen funktionellen chemischen Gruppen einen negativ geladenen polyanionischen Charakter (Varki A, 2009; Weinbaum, Tarbell, & Damiano, 2007). Die Komplexität und Diversität der EG beruht auf einem engen Zusammenspiel zwischen den Strukturkomponenten der EG mit den im Blutstrom befindlichen Plasmaproteinen, Enzymen, Aminosäuren, Wachstumsfaktoren, Zytokinen und

anderen darin vorkommenden Molekülen (Weinbaum et al., 2007). Die Interaktionen zwischen GAGs und Blutplasmabestandteilen werden dabei durch dynamische Veränderungen des lokal vorherrschenden Mikromilieus wie dem pH-Wert, lokalen Ladungsverschiebungen und lokalen Konzentrationsänderungen beeinflusst (Weinbaum et al., 2007). Zusätzlich reguliert die EG aktiv ihren Gehalt an vorherrschenden GAGs durch die physiologisch hohe Abbau- und Syntheserate dieser Kohlenhydratstrukturen, um sich an die dynamischen Veränderungen im Gefäßsystem anpassen zu können (Weinbaum et al., 2007). Die EG scheint dabei unter anderem direkten Einfluss auf den Hämatokritwert in den Mikrogefäßen zu haben. Durch enzymatische Degradation der EG konnte gezeigt werden, dass der Blutfluss in den Mikrogefäßen beeinträchtigt war und der Hämatokrit sich verdoppelte (Desjardins & Duling, 1990). Anschließende Untersuchungen demonstrierten eine Erhöhung des Fließwiderstandes des Blutes, bedingt durch die beeinträchtigten Interaktionen zwischen Blut und Endothel. In Mikroblutgefäßen bis 30 µm Durchmesser scheint der Fließwiderstand des Blutes um ein Vielfaches höher zu sein, als es in vergleichbaren Glaskapillaren der Fall ist. Wahrscheinlich beeinflussen die Wechselwirkungen der EG mit Blutbestandteilen die Fließeigenschaften des Blutes (Pries et al., 1997).

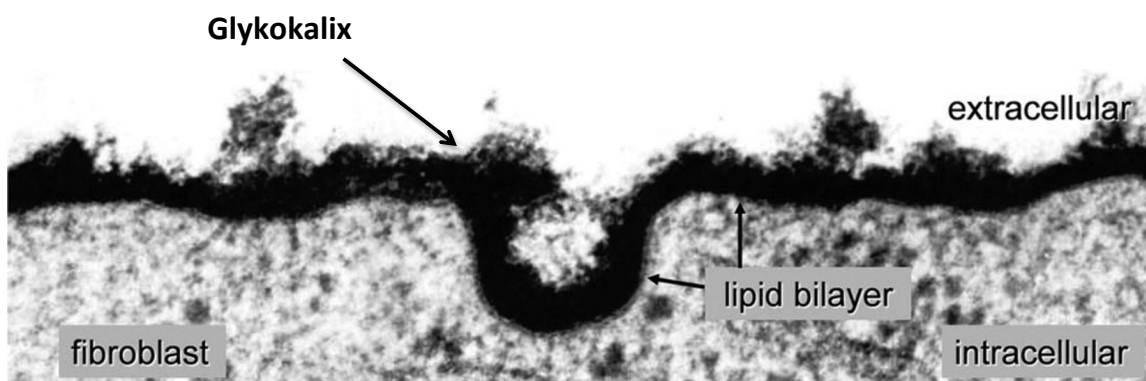


Abb. 6: Glykokalix einer Zelle modifiziert nach Schnaar, Gerardy-Schahn & Hildebrandt, 2014, S. 462f. Die elektronenmikroskopische Aufnahme zeigt die Glykokalix (schwarzer Saum über der Phospholipiddoppelschicht) eines Fibroblasten (BHK-21) bei einer 120 000-fachen Vergrößerung. Die Glykokalix hat in diesem Fall eine Größe von ca. 40 nm, während die Zellmembran im Verhältnis „nur“ eine Größe von 6 nm vorweist.

Neben biochemischen Signalen reagiert das Endothel auch maßgeblich auf mechanische Beanspruchungen, bedingt durch den Massentransport des Blutes im Gefäßsystem und die dabei auftretenden Scherkräfte und Dehnungen. Die Glykokalix bildet dabei die erste Kontaktstelle zwischen dem Teilchenstrom im Blutgefäß und dem Endothel (Weinbaum et al., 2007) (Abb. 7a). Um die nötige Stabilität zu gewährleisten, sind die Kernproteine der Glykoproteine und Proteoglykane dabei in einem hexagonalen Arrangement auf den Endothelzellen mit Aktinfilamenten des Zytoskeletts verankert (Abb. 7b). Durch die Mechanotransduktion reagiert das Endothel auf wirkende Scherkräfte mit der Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und darauffolgender Veränderung des Gefäßtonus (Abb. 7c).

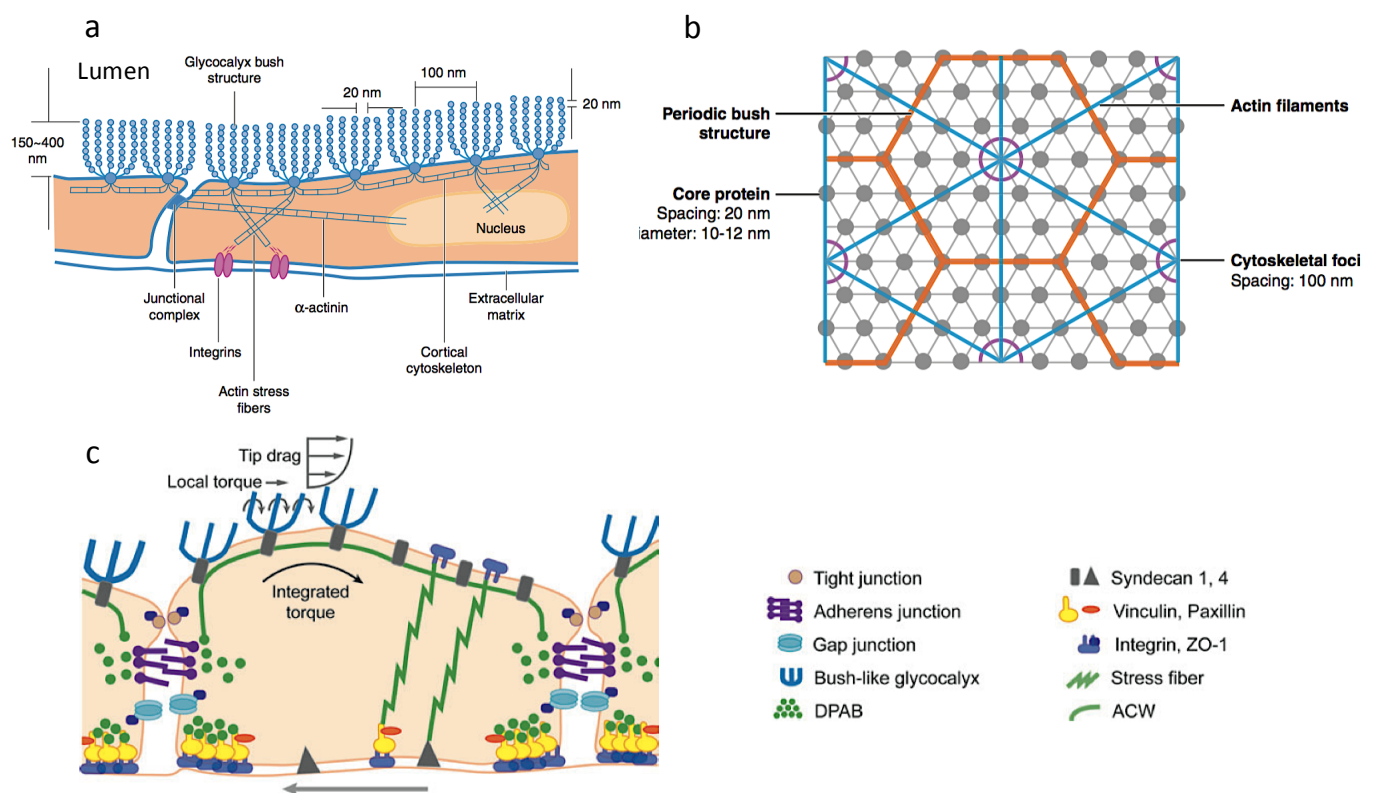


Abb. 7: Schematische Feinstruktur und Mechanotransduktion der Glykokalix aus (Weinbaum et al., 2007) S.131f. (DPAB = dense peripheral actin band; ACW = actin cortical web)

Diese hochkomplexe Formation von Kohlenhydratstrukturen auf der Endothelzelloberfläche reagiert sehr empfindlich auf hohe Spiegel von Cholesterin, oxidierten LDL, Entzündungsmediatoren, erhöhtem Blutdruck, Gefäßsteifigkeit und arteriosklerotischen Veränderungen (Facchini, Bellin, & Toro, 2016; Tarbell & Cancel, 2016). So konnten Forschergruppen in den frühen 1980er Jahren an Carneau-Tauben zeigen, dass

arteriosklerotisch veränderte Gefäße eine sehr viel dünnere Glykokalix aufwiesen als normale, physiologisch gesunde Gefäße (Lewis, Taylor, Jones, St Clair, & Cornhill, 1982). Im APOE - Knockout - Tiermodell führte eine zehnwöchige hochdosierte Cholesterindiät zu einer stark reduzierten Glykokalixdicke auf intaktem Endothel (Shi & Tarbell, 2011; Tarbell & Cancel, 2016). Die Beobachtungen sind konsistent mit Studien, die eine verstärkte LDL-Akkumulation in der Intima mit beeinträchtigter Glykokalix aufwiesen (van den Berg, Spaan, & Vink, 2009). Diese Beobachtungen lassen eine erleichterte Leukozytenadhäsion, chronische latente Entzündungen, Permeabilitätssteigerung und verringerte antithrombotische Eigenschaften der beeinträchtigten Glykokalix vermuten (Nagy et al., 2010). Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurden ebenso pathologische Veränderungen der Glykokalix beschrieben. So wiesen Alterationen der Kohlenhydrateinheiten in der EG auf die Vulnerabilität von Plaques und Arteriosklerose hin (Miranda, de Carvalho Borges, Schmidt, Marin-Neto, & Pazin-Filho, 2016).

Die EG und ihre vielseitigen physiochemischen Eigenschaften rücken durch neue laborchemische Darstellungsmethoden immer mehr in den Fokus der Erforschung der Pathogenese vaskulärer Erkrankungen und deren Prävention. Im Rahmen der Gefäßgesundheit, der Vorbeugung und der Behandlung von arteriosklerotischen Erkrankungen spielen die Berücksichtigung und das weitere Verständnis der Glykokalix im Rahmen des gesunden und funktionsfähigen kardiovaskulären Systems wohl eine Schlüsselrolle sowohl bei physiologisch gesunden wie auch bei pathologisch veränderten Blutgefäßen.

1.6 Pathogenese der Arteriosklerose

Arteriosklerose ist eine Manifestationsform multifaktoriell bedingter schädigender Einwirkungen auf die Blutgefäße. Sie ist im Wesentlichen gekennzeichnet durch eine lokal fortschreitende chronische Entzündung der Arterienwand (Mutschler, 2015). Prädispositionsstellen im Gefäßsystem sind Orte mit besonderen Strömungsverhältnissen. Dies sind insbesondere Gefäßverzweigungen, Gefäßkrümmungen und herznahe Hochdruckzonen. Gefährdete Strukturen sind insbesondere die thorakale und abdominale Aorta, die Koronararterien des Herzens und die hirnversorgenden Karotiden mit den darauffolgenden Hirnstammarterien (Drexler et al., 2000; Mutschler, 2015). Die Entstehung der Arteriosklerose ist immer noch nicht vollständig charakterisiert, wenn auch schon wesentliche Teilaspekte beschrieben worden sind. Pathophysiologisch kommt es zur Destruktion der lumenwärtigen Glykokalix des Endothels und des damit verbundenen

Untergangs von Endothelzellen mit der Freilegung darunter liegender vulnerabler Schichten (Drexler et al., 2000). Konsekutiv gelangen Einlagerungen von Lipoproteinen in die freigelegten und darunter liegenden Schichten der Intima (Drexler et al., 2000; Mutschler, 2015). Oxidativ veränderten Lipoproteine aktivieren das Immunsystem und es kommt unter der Beteiligung des Komplementsystems sowie der Ausschüttung von CRP zu einer verstärkten akuten lokalen Entzündungsreaktion mit weiterer Destruktion umgebender Zellverbände. Makrophagen wandern in die betroffenen Gefäßwände ein und werden durch Phagozytose von LDL zu Schaumzellen (Mutschler, 2015). Im Verbund mit Lymphozyten und extrazellulärem Cholesterin bilden die Schaumzellen gelbliche Ablagerungen (fatty streaks) im Gefäßsystem (Mutschler, 2015). Diese Läsionen bilden eine Art Keimzentren für die spätere Formation von Plaques. Durch den Verbund aus Schaumzellen, Thrombozyten und Endothelzellen erhöht sich die lokale Konzentration der Wachstumshormone wie beispielsweise dem platelet derived growth factor (PDGF) oder Komponenten des Immunsystems wie Interleukin-6 (IL-6), was mit einer Einwanderung glatter Muskelzellen in den subintimalen Raum assoziiert ist (Mutschler, 2015). Durch die lokale Sekretion von Bestandteilen der extrazellulären Matrix (EZM) bildet sich mit der Zeit eine instabile fibrinöse Plaquekappe, die zur Ruptur neigt. Plaquerupturen gehen unmittelbar mit einer Thrombosierung einher und sind oftmals für den Verschluss von dahinterliegenden Gefäßabschnitten, wie beispielsweise bei einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall, verantwortlich. Patienten mit einer endothelialen Dysfunktion haben dabei ein deutlich erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Folgeerkrankung (Drexler et al., 2000). In den letzten Jahren kam es zu einem globalen Anstieg der kardiovaskulären Risikofaktoren und diese sind unweigerlich mit subklinischen Gefäßpathologien verbunden. Dies ist nicht zuletzt dem starken Zuwachs der Übergewichtigen zuzuschreiben. Allem voran ist seit Jahren ein ungebremsster Anstieg des metabolischen Syndroms zu verzeichnen, dessen gesundheitliche Auswirkungen, die wir heute wahrnehmen, vergleichbar mit der Spitze von Eisbergen sind. Das wahre Ausmaß der gesundheitlichen Auswirkung dieser Jahrhundertkrankung wird mit dem medizinischen Warten auf behandlungsbedürftige Folgen und der breiten gesellschaftlichen Toleranz dieser Entwicklung kaum zu bewältigen sein.

1.7 Die moderne Pandemie

Die Prävalenz der Adipositas hat sich weltweit von 1980 bis 2008 in etwa verdoppelt mit steigender Tendenz (Bastien, Poirier, Lemieux, & Despres, 2014). Laut aktuellen Angaben der Weltgesundheitsorganisation Europa (WHO Europe) sind über 50% aller Erwachsenen übergewichtig, und weit mehr als 20% leiden an Adipositas (WHO, 2016). Besonders besorgniserregend bezüglich der gesundheitlichen Beeinträchtigungen und der Folgekosten ist der Anstieg der krankhaften Adipositas mit einem BMI $> 40\text{kg/m}^2$ (Bastien et al., 2014; Ng et al., 2014). Pathologisches Übergewicht, kombiniert mit mangelnder Leistungsfähigkeit beeinträchtigt und schädigt auf Dauer das kardiovaskuläre System und erhöht den Blutdruck, verschärft den Glukosestoffwechsel, fördert Diabetes mellitus, erhöht die Blutfette, schürt chronische Entzündungen und hat folgenschwere strukturelle und funktionelle Veränderungen am Herzen und am gesamten Gefäßsystem zur Folge (Bastien et al., 2014). Die Zahlen sind alarmierend: jedes Jahr sterben 28 Millionen Menschen weltweit an den Folgen der hyperalimentationsbedingten Adipositas und mangelnder körperlicher Leistungsfähigkeit (Bastien et al., 2014; Olshansky et al., 2005; Poirier et al., 2006). In Deutschland erkranken dabei jedes Jahr etwa 300 000 Menschen an Diabetes mellitus Typ 2, wobei als Folge der sich daraus ergebenden Morbidität etwa 50 000 Amputationen, 2000 Erblindungen und 2300 dialysepflichtige Niereninsuffizienzen resultieren (Fricke, 2016). Körperliche Inaktivität gilt als primäre Ursache bei Erkrankungen wie Arteriosklerose, Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2, neurodegenerative Erkrankungen und erworbene Mitochondriopathien (Menotti, Puddu, Maiani, & Catasta, 2016; B. K. Pedersen & Febbraio, 2012; Tremblay, Colley, Saunders, Healy, & Owen, 2010). Bewegungsmangel begünstigt unter anderem Übergewicht und mündet oftmals ungebrems in einer verheerenden Stoffwechselsituation und Adipositas. Bedingt durch den Bewegungsmangel sinkt der Anteil der funktionell wichtigen Skelettmuskulatur, die im gesunden Organismus physiologisch etwa 40% der Gesamtkörpermasse ausmacht (Kieser, 2015). Der inaktivitätsbedingte Muskelschwund führt zur Dysfunktion eines der größten protektiven multifunktionalen Stoffwechselorgane mit direkter Auswirkung auf die Myokinexpression (Ost, Coleman, Kasch, & Klaus, 2016; B. K. Pedersen & Febbraio, 2012). Myokine sind vom Muskel sezernierte hormonähnliche Botenstoffe und zählen zu der Gruppe der Zytokine (B. K. Pedersen & Febbraio, 2012). Sie regulieren unter anderem Wachstum und Differenzierung von Zellen und modulieren immunologische Prozesse (Kieser, 2015; B. K. Pedersen & Febbraio, 2012). Zu den Myokinen zählen unter anderem Interleukin 6, Irisin, Musculin, vascular endothelial growth factor (VEGF) und brain derived neurotrophic factor (BDNF)

(Fricke, 2016; B. K. Pedersen & Febbraio, 2012). Über die auto-, para- und endokrine Sekretion der Myokine steht die Muskulatur mit dem gesamten Organismus in intensiver Wechselwirkung (Abb. 8). So können Muskelzellen via Myokine Signaltransduktionswege von Leberzellen, Adipozyten, Knochen- und Gehirnzellen in vielfältiger Weise beeinflussen (Kieser, 2015; B. K. Pedersen & Febbraio, 2012). Eine verminderte Expression durch Bewegungsmangel und die dadurch bedingte relative Sarkopenie gelten seit geraumer Zeit als bedeutsamer Risikofaktor für chronische Erkrankungen und tragen zur Entstehung von metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen bei (Pate et al., 1995; B. K. Pedersen & Febbraio, 2012). Eine Studie an jungen gesunden Männern verdeutlichte die nachteiligen Auswirkungen einer nur zweiwöchigen Inaktivität. Es wurden im Rahmen des Experiments die Anzahl der täglich erlaubten Schritte von 10 000 auf 1 500 gesenkt und zeitgleich Stoffwechselfparameter überwacht. Bei der Auswertung der Daten war eine verschlechterte Glukosetoleranz zu verzeichnen und der postprandiale Fettstoffwechsel wurde beeinträchtigt. Zusätzlich nahm die viszerale Fettmasse um 7% zu und die allgemeine Leistungsfähigkeit, gemessen anhand der $\dot{V}_{O_{2max}}$ ging um 7% zurück (Olsen et al., 2008). Diese Studienergebnisse unterstreichen die Auswirkungen einer auch nur kurzfristigen Reduktion der körperlichen Aktivität.

Spätestens seit Beginn der industriellen Revolution und der Entwicklung von multifunktionellen Hochleistungsmaschinen zur Arbeitserleichterung und der damit einhergehenden Verschiebung des Tätigkeitsschwerpunktes in den Dienstleistungssektor mit der typischerweise überwiegend sitzenden Tätigkeit hat sich der menschliche Alltag grundlegend geändert (Henson, Dunstan, Davies, & Yates, 2016). So segensreich der Einzug der alltagserleichternden Technologien sein mag, so hat die Abnahme der körperlichen Betätigung auch ungünstige Effekte auf unsere Gesundheit (Henson et al., 2016; Hulsege et al., 2016; S. H. Kim, Despres, & Koh, 2015). Für eine adäquate Abbildung der kardiovaskulären Gesundheit wird ein ganzheitliches Untersuchungskonzept benötigt, welches zumindest die wichtigsten Knotenpunkte des Herzkreislaufsystems mitsamt seiner Adaptionmöglichkeiten abzubilden vermag. Es existieren in der Medizin eine Vielzahl von diagnostischen Tools zur Detektion von Erkrankungen, so beispielsweise die routinemäßige Verwendung des Stethoskops, der Blutdruckmanschette oder des Herz- und Gefäßultraschall. Die meisten in der Medizin verwendeten Untersuchungsmethoden sind jedoch für das Erkennen von manifesten Erkrankungen konzipiert. Für die Beurteilung der kardiovaskulären Gesundheit bedarf es Untersuchungskonzepten, die geeignet sind, die gesundheitliche Funktionalität und Anpassungsfähigkeit des Herzkreislaufsystems zu quantifizieren. Es bedarf hierfür weit mehr als nur der Ausschlusses einer Erkrankung wie Hypertonie oder KHK. Es geht vielmehr um die Divergenz zwischen biologischem und

chronologischem Alter und der funktionellen Anpassungsfähigkeit eines Systems als Prädiktor der Gesundheit.

Es existiert bisher noch kein offizielles einheitliches präventivmedizinisches Vorgehen oder Konzept im Rahmen der Beurteilung der kardiovaskulären Gesundheit bei asymptomatischen Klienten. Im Angesicht der modernen, oftmals bewegungsarmen Lebensweise und der multiplen Einflüsse, die während der Lebensdekaden das kardiovaskuläre System beeinträchtigen, ist aber gerade dies notwendig, um eine nachhaltige Gesundheitsberatung möglichst lebensnah und angepasst an die physiologischen Kernelemente des individuellen kardiovaskulären Systems durchführen zu können.

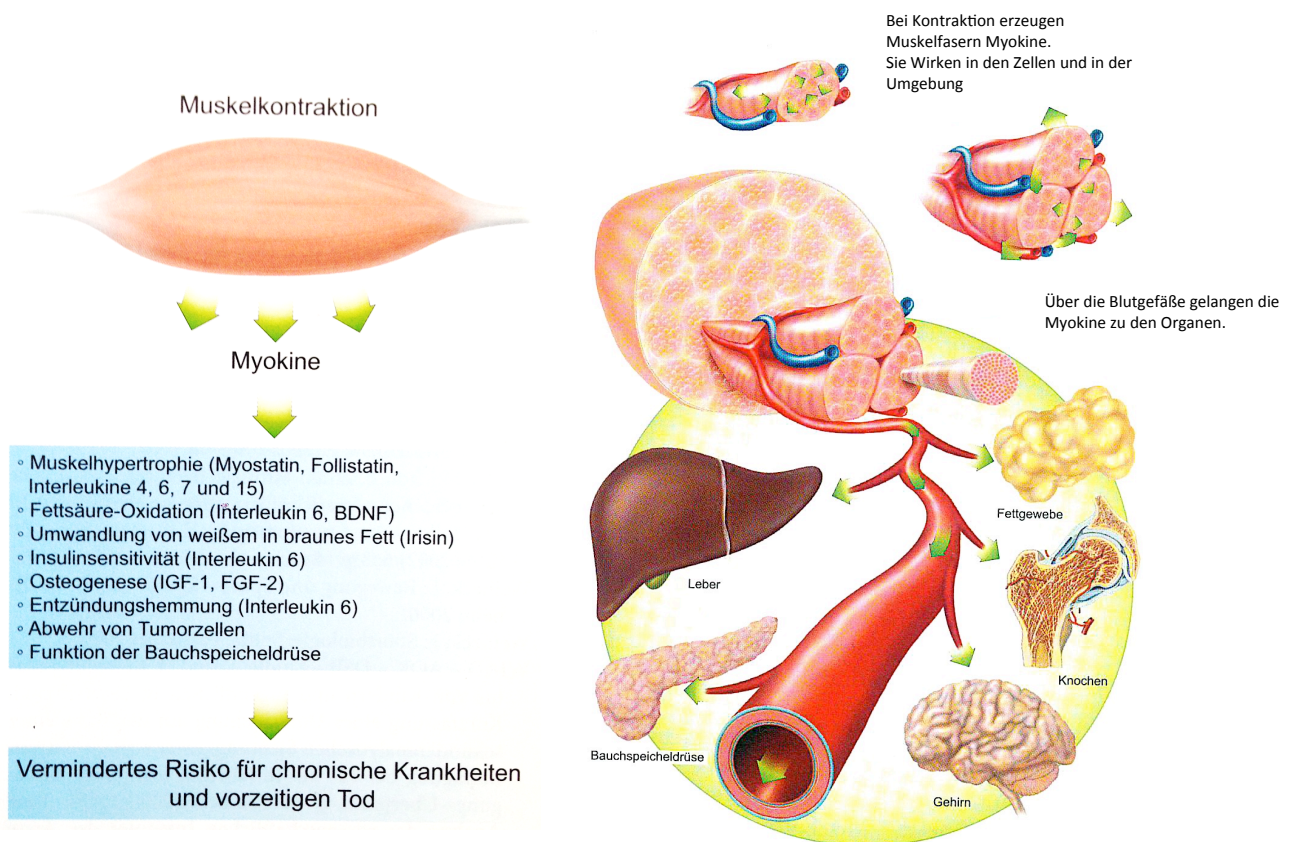


Abb. 8: Effekte der Muskulatur im Organismus aus Krafttraining in Prävention und Therapie. 2. Auflage, Hogrefe Verlag, Bern 2015, S.158 f. *Mit freundlicher Genehmigung des Hogrefe Verlag, Bern.*

1.8 Das metabolische Syndrom

Das metabolische Syndrom als Erkrankungsbild wurde erstmals von Gerald Reaven 1988 als das kombinierte Auftreten von Insulinresistenz, Glukoseintoleranz, Dyslipidämie und Bluthochdruck beschrieben (Reaven, 1988). Das gemeinsame Auftreten dieser Risikofaktoren, folgte Reaven, schien kardiovaskuläre Erkrankungen zu begünstigen. Im Laufe der folgenden Jahre wurden immer schärfere Kriterien des metabolischen Syndroms entwickelt. So beschreiben aktuell folgende Risikofaktoren das metabolische Syndrom laut WHO: Überschreiten der an den jeweiligen Populationen angelehnten maximalen Bauchumfänge, Triglyceride $> 150\text{mg/dl}$, high density lipoprotein Cholesterin (HDL) $< 40\text{ mg/dl}$ bei Männern und $< 50\text{mg/dl}$ bei Frauen, erhöhter Blutdruck $\geq 135 / \geq 85\text{mmHg}$ und eine Nüchternglukose $\geq 100\text{mg/dl}$ (Abb. 9) (Alberti, Zimmet, & Shaw, 2005; Lam DW, 2015).

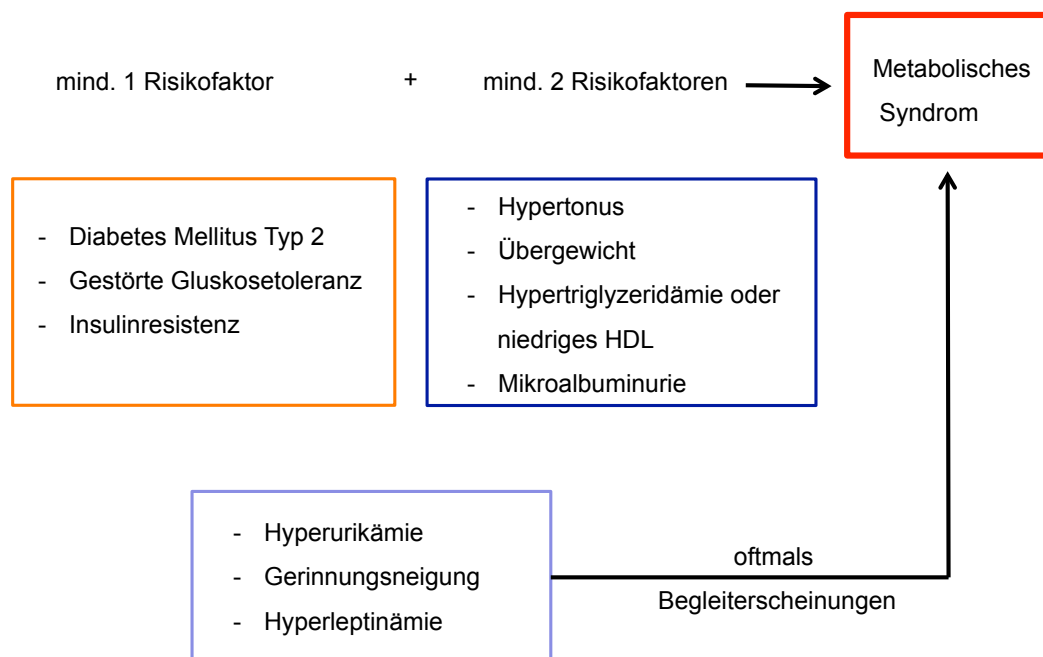


Abb. 9: Definition des metabolischen Syndroms laut WHO modifiziert nach Zimmet, Alberti, & Shaw, 2001 S. 783f.

Berücksichtigt werden sollten jedoch auch aktuelle Studien, die zeigen, dass neben dem HDL vor allem LDL einen maßgebenden Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil hat und bei der Diagnostik und Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen ebenfalls eine wichtige Rolle zu spielen scheint (Reiner et al., 2016). Großangelegte Reviews und

Metaanalysen verdeutlichten den Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom, dem Risiko an Diabetes Typ 2 zu erkranken und dem erhöhten Risiko für kardiovaskulären Erkrankungen und einer erhöhten Gesamtmortalität (Mottillo et al., 2010; Pajunen et al., 2010; Stern, Williams, Gonzalez-Villalpando, Hunt, & Haffner, 2004). Heute ist allgemein anerkannt, dass das metabolische Syndrom ein komplexes Zusammenspiel von physiologischen, biochemischen und klinischen Erscheinungen ist und mit nachhaltigen gesundheitlichen Folgen verbunden ist. So führt das metabolische Syndrom zu einem Anstieg der arteriosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen und Stoffwechselerkrankungen und damit zu einem Anstieg der Gesamtmortalität (Kaur, 2014). Die Auswirkungen des metabolischen Syndroms auf den Organismus sind komplex, belastend und gipfeln neben Diabetes in Erkrankungen wie nicht alkoholische Fettleber, polyzystisches Ovarial-Syndrom, obstruktive Schlafapnoe und sexuelle Dysfunktion (Lam DW, 2015). Hinzu kommt die mit dem metabolischen Syndrom häufig assoziierte nachteilige atherogene Lipid-Triade bestehend aus der Kombination von hohen Triglyzeridwerten, niedrigen HDL- und erhöhten LDL-Partikeln. Diese Blutlipidkonstellation bildet einen der bedeutendsten kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren (Austin et al., 1988; Austin, King, Vranizan, & Krauss, 1990; Tchernof & Després, 2013). Das perfide am metabolischen Syndrom ist das multifaktorielle Geschehen, der fehlende Schmerzreiz und die Manifestation der Folgeerkrankungen zu einem sehr viel späteren Zeitpunkt. Problematisch für das jetzige und künftige Gesundheitssystem ist die Tatsache, dass immer mehr Menschen die Kriterien des metabolischen Syndroms erfüllen und sich diese folgenschwere Erkrankung mit all ihren pathophysiologischen Erscheinungen epidemieartig ausbreitet (Bastien et al., 2014; Lavie et al., 2016). Sinnvolle Untersuchungen und die frühe Diagnostik in Kombination mit präventivmedizinischer Beratung und Lebensstiländerungen scheinen wohl das effizienteste Instrument gegen die Folgen des so häufigen metabolischen Syndroms zu sein, um ausufernde Gesundheitskosten, steigende Morbidität und Mortalität und einen Verlust an Lebensqualität einzudämmen. Gerade für die Betroffenen ist die Änderung des bewegungsarmen Lebensstils maßgebend und sollte, falls möglich, jeglicher pharmakologischer Therapie vorzuziehen sein.

1.9 Körperliche Aktivität und der Einfluss auf die Gesundheit

Die aktuelle internationale Studienlage verdeutlicht, dass regelmäßige körperliche Bewegung die Mortalität und Morbidität der kardiovaskulären Erkrankungen ohne Komplikationen, wie unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen, maßgeblich reduzieren kann (T. M. Eijssvogels,

Molossi, Lee, Emery, & Thompson, 2016; Fletcher et al., 1996; Thompson et al., 2003). Diesbezüglich hat das amerikanische *Office of Disease Prevention and Health Promotion* schon 2008 aufgrund der belastbaren Datenlage spezifische Leitlinien zur körperlichen Aktivität herausgegeben (Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2008). Die Empfehlungen lauten: mindestens 150 Minuten moderate oder 75 Minuten intensive körperliche Aktivität pro Woche für Erwachsene. Definitionsgemäß gelten Aktivitäten als moderat, wenn sie zwischen 3,0 und 5,9 METs (Metabolic Equivalent of Task) liegen. Anstrengend intensive Aktivitäten liegen im Bereich > 10 METs. Dabei entspricht 1 MET einer metabolischen Belastung von $3.5 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Mann) und $3.15 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Frau) (Ainsworth et al., 2011; Ainsworth et al., 1993). Vergleichbar ist ein MET mit der Stoffwechselaktivität, die in etwa eine ruhig sitzende Person besitzt. Zur besseren Übertragung in den Alltag geben die 2008 herausgegebenen Physical Activity Guidelines einzelne Beispiele für moderate und intensive körperliche Bewegung an (Tab 2).

Tab. 2: Beispiele für moderate und intensive Aktivitäten aus T. M. Eijsvogels et al., 2016, S. 317, adaptiert nach Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2008

Moderate Aktivitäten	Anstrengende, intensive Tätigkeiten
Schnelles Gehen ($> 5 \text{ km/h}$)	Bergauf Gehen oder Wettkampfgehen
Fahrradfahren ($< 16 \text{ km/h}$)	Fahrradfahren ($> 16 \text{ km/h}$)
Wassergymnastik	Rennen oder Joggen
Tennis-Doppel	Tennis-Einzel

Obwohl das empfohlene Bewegungsvolumen signifikante positive gesundheitliche Effekte für die Betroffenen zur Folge hat, ist die Bereitschaft für solche Bewegungsprogramme in den breiten Bevölkerungsschichten verhältnismäßig gering (T. M. Eijsvogels et al., 2016). Im Gegensatz dazu scheint jedoch die Zahl der Hobbysportler anzusteigen, wie aus der Anmeldestatistik für Marathon, Triathlon und Radrennveranstaltungen hervorgeht (Knechtle, Knechtle, & Lepers, 2011; Running USA, 2015). Jedoch erscheinen immer wieder auch widersprüchliche Studien bezüglich Bewegung und Gesundheit, die den Nutzen des Sportes in Frage stellen (Armstrong, Green, Reeves, Beral, & Cairns, 2015; Mons, Hahmann, & Brenner, 2014; Schnohr, O'Keefe, Marott, Lange, & Jensen, 2015). Der Grund dafür liegt unter anderem darin, dass keine prospektiven, randomisierten klinischen Studien über die

Langzeiteffekte von regelmäßiger sportlicher Aktivität existieren. Für solche Studien bedarf es einer enorm großen Teilnehmerzahl und einer sehr langen Studiendauer, da die Inzidenz der primären kardiovaskulären Erkrankungen gering ist und damit auch die entsprechenden kardiovaskulären Endpunkte der Studie (T. M. Eijsvogels et al., 2016). Erschwerend kommen multiple Variablen wie Ernährungsgewohnheiten, psychische Eigenschaften, sozioökonomische Verhältnisse, um nur einige wenige zu nennen, die ebenso Einfluss auf das kardiovaskuläre System haben (T. M. Eijsvogels et al., 2016). Ein ähnliches Problem gibt es bei den Diskussionen um die Schädlichkeit des Zigarettenrauchens, da es in diesem Bereich ebenso aufgrund ethischer Bedenken keine direkten Kausalitätsstudien gibt (T. M. Eijsvogels et al., 2016). Daraufhin haben Powell und sein Forscherteam für den Zusammenhang zwischen Bewegung und Gesundheit die gleichen Methoden in ihrer Studie angewandt, wie es bei den Assoziationsstudien bezüglich der Schädlichkeit des Rauchens üblich ist (T. M. Eijsvogels et al., 2016; Powell, Thompson, Caspersen, & Kendrick, 1987). Ihre Ergebnisse ließen eine starke Beziehung zwischen der Menge von körperlicher Aktivität und kardiovaskulären Erkrankungen vermuten und dass diese Korrelation in mehreren unabhängigen Studien konsistent war. So schlussfolgerte Powells Forscherteam, dass körperliche Aktivität direkt mit einer kausalen Reduktion von kardiovaskulären Erkrankungen einhergeht (T. M. Eijsvogels et al., 2016). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die systematischen Untersuchungen des amerikanischen *Office of Disease Prevention and Health Promotion*, vorangegangener epidemiologischer Studien (*Physical Activity Guidelines Advisory Committee*, 2008). Die günstigen Effekte sportlicher Betätigung scheinen das individuelle Risikoprofil des Betroffenen zu verbessern, so beispielsweise die Zunahme von funktioneller Muskelmasse bei einer Gesamtgewichtsabnahme, Verbesserung des Lipidprofils durch die Verminderung der Triglyceride und des LDL. Eine Senkung des Blutdrucks, die Verbesserung der Gefäßelastizität, der Endothelfunktion, die Erniedrigung der Herzfrequenz, die Steigerung der parasympathischen Aktivität und die Verbesserung der Insulinsensitivität scheinen erwünschte Nebeneffekte von Sport zu sein (Endes et al., 2016; Joyner & Green, 2009; Mann, Beedie, & Jimenez, 2014; Mora, Cook, Buring, Ridker, & Lee, 2007; Szostak & Laurant, 2011; Whelton, Chin, Xin, & He, 2002). Abhängig von der Fitness kann die gleiche Menge der körperlichen Betätigung eine unterschiedliche Reduktion des CVR zur Folge haben (T. M. Eijsvogels et al., 2016). So haben Studien mit Asiaten, Amerikanern und Europäern eine Dosis-Wirkungsbeziehungen bezüglich körperlicher Betätigung und kardiovaskulärer Mortalität gezeigt (Arem et al., 2015; Wen et al., 2011) (Abb. 10a und 10b). Der Median der Dosis-Wirkungsbeziehung von körperlicher Aktivität und Gesamtmortalität basierend auf zwölf weiteren Studien lässt eine Abnahme der Gesamtmortalität durch eine Steigerung der körperlichen Aktivität vermuten (Abb. 10c).

Nähere Betrachtung lassen vermuten, dass das senken der kardiovaskulären Mortalität auch durch das Verhältnis zwischen moderaten und intensiven körperlichen Aktivitäten beeinflusst werden kann (Abb.11).

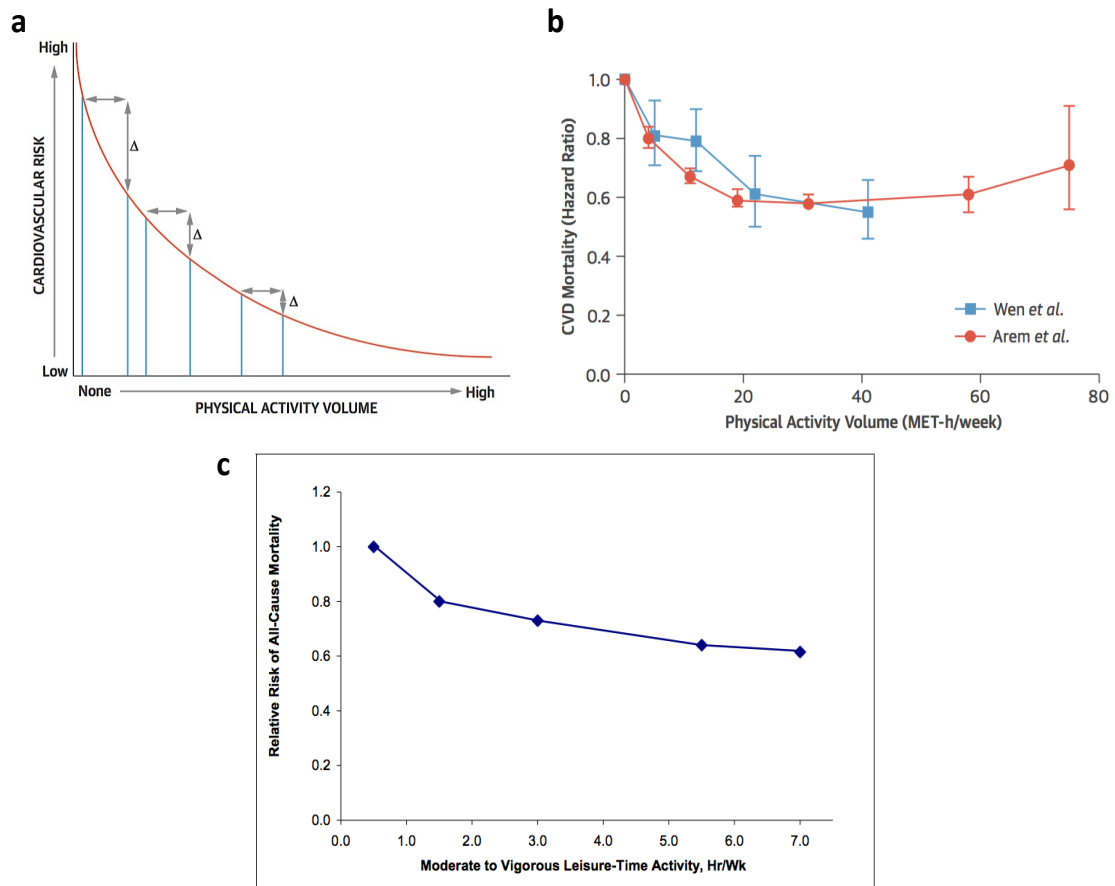


Abb. 10: Körperliche Aktivität und Kardiovaskuläres Risiko aus T. M. Eijssvogels et al. 2016, S. 318. c) aus Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report 2008, Part G. Section 1: All-Cause Mortality, Figure G 1.3.

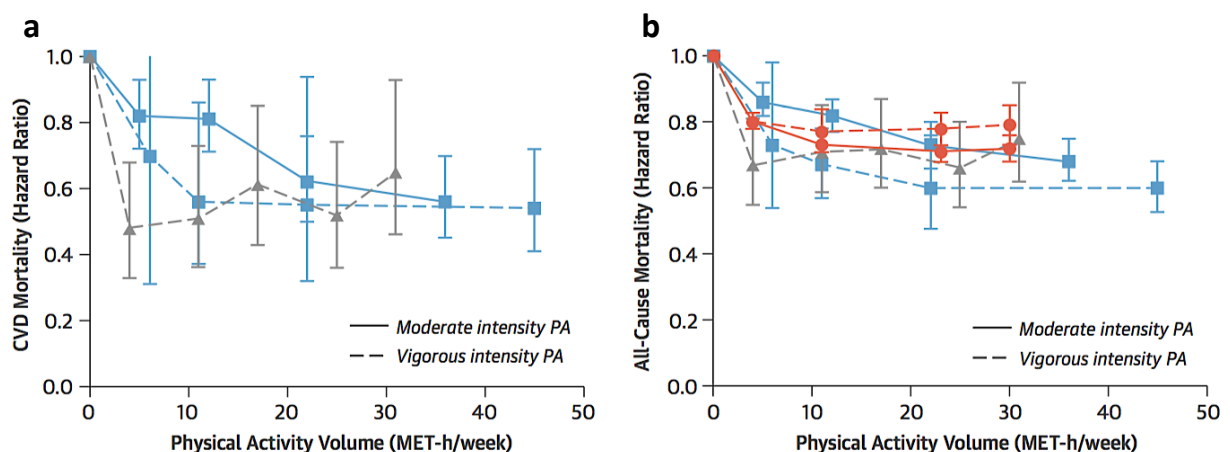


Abb. 11: Der Einfluss der Intensitätsmodalitäten aus T. M. Eijssvogels et al., 2016, S. 319

So scheint für eine optimale Risikoreduktion eine Kombination zwischen moderater und intensiver körperlicher Aktivität in unterschiedlichen Anteilen förderlich zu sein. Unabhängig davon welche der beiden Intensitätsmodalitäten für körperliche Bewegung gewählt wird, senkt körperliche Aktivität senkt per se die kardiovaskuläre- und Gesamtmortalität im Gegensatz zur Inaktivität. Ähnlich verhält es sich mit der körperlichen Leistungsfähigkeit, die einen starken Zusammenhang zur kardiovaskulären- und Gesamtmortalität zeigt (Chang & Froelicher, 1994; Pate et al., 1995). Die körperliche Leistungsfähigkeit wird üblicherweise als kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bezeichnet und beschreibt den Zusammenhang von Herzzeitvolumen, Sauerstoffverbrauch und arterio-venöser Sauerstoffdifferenz ($a-v-D_{O2max}$) (Albert W. Taylor, 2008). Der entscheidende Vorteil des Begriffs körperlichen Leistungsfähigkeit gegenüber der körperlichen Aktivität ist die Objektivierbarkeit durch geeignete Untersuchungsmethoden, denn sie liefert ein Abbild der momentan verfügbaren Leistungsreserven eines Individuums. Diese Information nimmt aus präventivmedizinischer Sicht eine Schlüsselrolle zur Abschätzung des individuellen Gesundheitsprofils der betroffenen Person ein. Die Vorzüge der Ermittlung der körperlichen Leistungsfähigkeit liegen darin begründet, dass die Untersuchungen nichtinvasiv, kostengünstig und einfach durchführbar sind und eine Menge klinischer Informationen bezüglich Diagnostik und Prognose für medizinische Entscheidungen liefern (V. F. Froelicher, 2001; Gibbons et al., 1997). Lange war unklar, ob die maximale Leistungsfähigkeit, gemessen in MET oder altersabhängige Prozentangaben der maximalen Leistungsfähigkeit einen genaueren prognostischen Wert hatten (Myers et al., 2002). Die Ergebnisse von Myers und Kollegen lassen die individuelle körperliche Leistungsfähigkeit, angegeben in METs, als einen prognostisch genaueren Parameter erscheinen und überdies unabhängig von kardiovaskulären Erkrankungen (Abb. 12) (Myers et al., 2002). Ebenso veranschaulichen die Daten die protektive Rolle einer größeren körperlichen Leistungsfähigkeit auch wenn andere zusätzliche Risikofaktoren bestehen (Abb. 13).

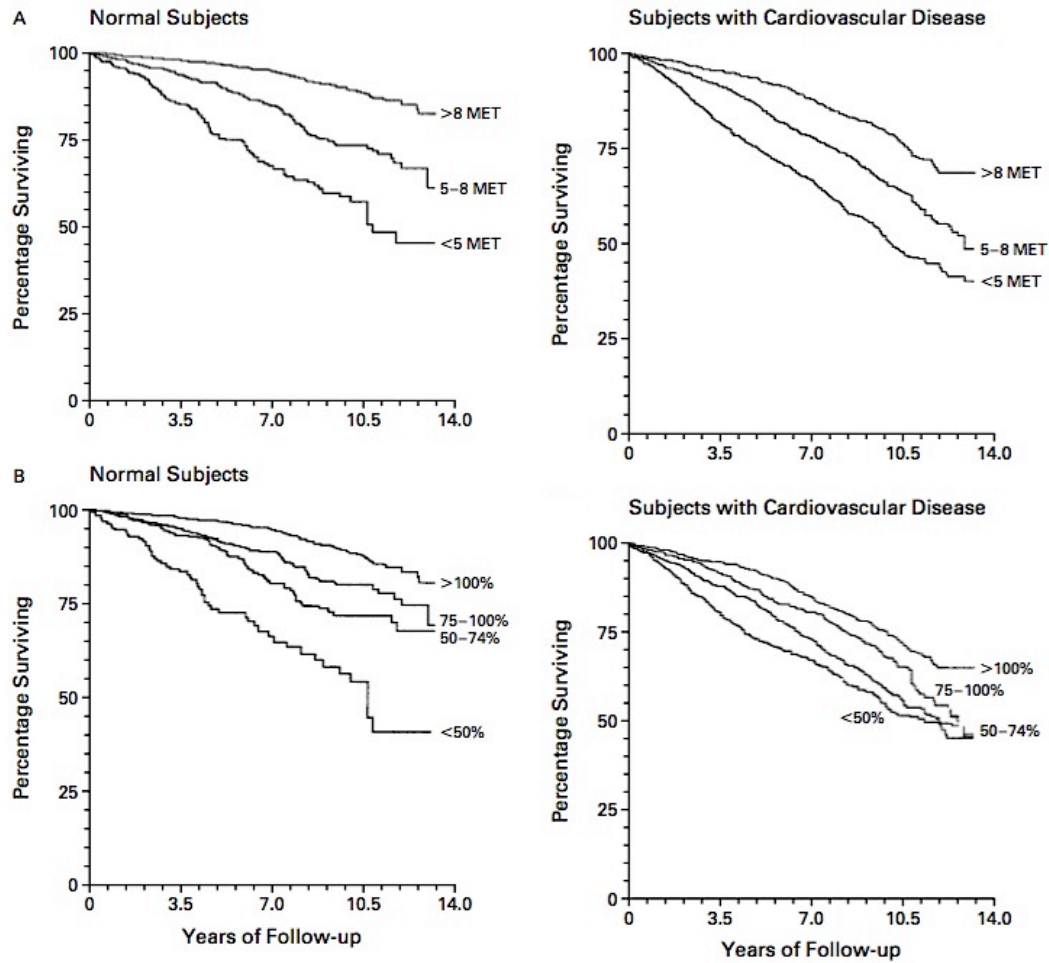


Abb. 12: Überlebenskurven abhängig vom Gesundheitszustand aus Myers et al., 2002 S. 799

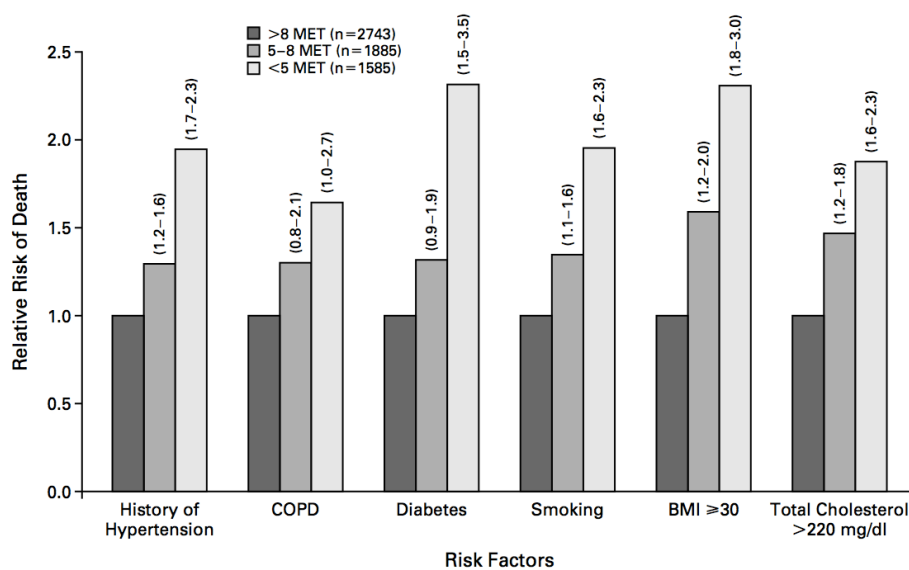


Abb. 13: Relatives Sterberisiko in Abhängigkeit der Leistungsfähigkeit aus Myers et al., 2002 S. 797

Umgekehrt ist eine geringe körperliche Leistungsfähigkeit ein beeinflussbarer Risikoparameter. Durch gezieltes Training lässt sich die individuelle Leistungsfähigkeit steigern und damit die Prognose erheblich verbessern (Blair et al., 1995; Pate et al., 1995). Eine Leistungsverbesserung auf dem Laufband um ein MET ist mit einer zwölfprozentigen Verbesserung des Überlebens assoziiert und unterstreicht damit den prognostischen Wert der Leistungsfähigkeit (Myers et al., 2002). Die bisherige Studienlage bezüglich Leistungsfähigkeit und Gesamtüberleben ist konsistent und belastbar, sodass eine Verbesserung der individuellen Leistungsfähigkeit ein unverzichtbarer Bestandteil einer fundierten, nachhaltigen Behandlung sein sollte und prognostisch mindestens den gleichen Stellenwert erhalten sollte, wie die bereits bekannten klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen.

2 Zielsetzung

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Ischämische Herzerkrankungen, Schlaganfall und Arteriosklerose sind in den Industrieländern nach wie vor die Haupttodesursachen. Laut dem Statistischen Bundesamt starb 2014 in Deutschland etwa jeder dritte Bürger an kardiovaskulären Folgeerkrankungen. In Anbetracht der aktuellen Studienlage ließen sich die meisten dieser Todesfälle durch geeignete Präventionsstrategien vermeiden. Für gezielte präventivmedizinische Strategien ist jedoch ein möglichst exaktes Abbild der individuellen kardiovaskulären Gesundheit erforderlich. Der Zugang zu qualitativ hochwertigen und gleichzeitig kosteneffizienten Untersuchungen mit hoher prädiktiver Aussagekraft stellt dank dem Einsatz moderner medizinischer Technik keinen Widerspruch mehr dar. Die ambulante Arztpraxis wird in Zukunft für die alternde Bevölkerung bei gleichzeitig steigender Lebenserwartung zunehmend an Bedeutung gewinnen und zwangsläufig immer mehr Versorgungsaufgaben neben der akuten Versorgung erkrankter Menschen übernehmen müssen. Die steigende Zahl an metabolischen Zivilisationskrankheiten verschärft die Gesundheitssituation in den Industrienationen zusätzlich. Auf der anderen Seite suchen immer mehr junge Menschen ohne akute Erkrankungen Arztpraxen auf, um sich über ihren Gesundheitszustand informieren zu lassen, nicht zuletzt weil Gesundheit und Prävention immer mehr in den Fokus der Medien gerückt ist und es ein vermehrtes Interesse an vorbeugender Diagnostik und entsprechende Maßnahmen gibt. Geeignete präventivmedizinische Strategien haben ein großes Potential die Gesundheit nachhaltig günstig zu beeinflussen, die Lebensqualität des betreffenden Klienten zu steigern und begrenzte Ressourcen zu schonen. Präventive Medizin bedarf weitreichender Kenntnisse über die Physiologie und Pathophysiologie des Menschen und den Einsatz hochqualitativer und sensibler Untersuchungstechniken, um diskrete pathologische Stoffwechsel- und Organveränderungen zu erkennen. Um dieser Forderung gerecht zu werden und das hochkomplexe und vielschichtige Herzkreislaufsystem zu analysieren bedarf es für die Erfassung der kardiovaskulären Gesundheit einer sinnvoll aufeinander abgestimmten Zusammenstellung von wissenschaftlich gesicherten, prognostisch wertvollen und kosteneffizienten Untersuchungsmethoden. Die erhobenen Gesundheitsdaten bieten die Möglichkeit, die gesundheitliche Eigenverantwortung des Klienten zu stärken und maßgeschneiderte, konkrete präventivmedizinische Handlungsanweisungen für eine nachhaltige Lebensweise zur Verfügung zu stellen.

3 Ein präventivmedizinisches Konzept zur Erfassung der kardiovaskulären Gesundheit

3.1 Kardiovaskulären Hauptdeterminanten

Zur Beschreibung eines hoch komplexen und fein regulierten biologischen Systems wie dem Herzkreislaufsystem ist eine Fokussierung auf bedeutende Grundelemente und Kernverbindungen der betreffenden Systeme notwendig. Das Verhalten von Systemen kann einfach, komplex, statisch und dynamisch sein (Higgins, 2002). Einfache Systeme folgen meist einfachen Regeln. Sind die Bestandteile in einem System und deren Verhaltensweisen überschaubar und bekannt, kann das Systemverhalten unter verschiedenen Bedingungen präzise vorhersagbar sein (Higgins, 2002). Ein Beispiel ist die durch die Michaelis-Menten-Theorie beschriebene Kinetik von Enzymen (Michaelis, Menten, Johnson, & Goody, 2011). Die enzymkatalysierte Reaktion ist dabei proportional zur Konzentration des Enzym-Substrat-Komplexes. Je mehr Substrat das Enzym somit zur Verfügung hat, desto effizienter arbeitet das Enzym (Michaelis et al., 2011).

Ganz anders verhält es sich bei komplexen nichtlinearen Systemen, die aus einer Vielzahl an Variablen und Komponenten bestehen, die zusätzlich jeweils eine gewisse Variabilität aufweisen und sich funktionell gegenseitig beeinflussen (Seely & Christou, 2000). So reicht beispielsweise all das Wissen über einen einzelnen Musiker und den Klang seines Instruments nicht aus, um auch nur zu erahnen, wie abgestimmt und harmonisch Beethovens fünfte Symphonie zu klingen vermag, wenn dies von einem Orchester umgesetzt wird (Aird, 2002; Higgins, 2002). Ein ähnliches Verhältnis liegt in komplexen biologischen Systemen vor. Endothelzellen verhalten sich ebenso komplex bezogen auf interne und externe Stimuli. Die Endothelfunktion kann durch Temperatur, Organdysfunktionen, den zirkadianen Rhythmus, pathogene Keime, Sauerstoffgehalt im Blut, physikalische Scherkräfte, Thromben und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren moduliert werden. In Laboratorien durchgeführte in-vitro-Experimente haben all diese Einflüsse und Zellverhaltensweisen im Einzelnen demonstrieren können und unser Verständnis in der Krankheitsentstehung verbessert. Doch Versuche, diese experimentellen Laborerkenntnisse direkt in das klinische Management von Erkrankungen oder Therapien zu übertragen, scheiterten größtenteils (Seely & Christou, 2000). Aus der Problematik dieser in komplexen Systemen häufig unvorhersehbaren Wechselwirkungen wurden die biologischen linearen

Modellvorstellungen um die nichtlinearen Modellvorstellungen ergänzt. Nichtlineare Betrachtungsweisen lassen die Interaktionen der einzelnen Komponenten im Gesamtkomplex durch die Berücksichtigung multipler Einflüsse oftmals vorhersagbarer werden (Higgins, 2002). Die ausgewogene Kombination beider Erklärungsmodelle trägt heute dazu bei, den Gesamtkontext und die Verhaltensweisen von biologischen Systemen besser verstehen zu können (Abb. 14).

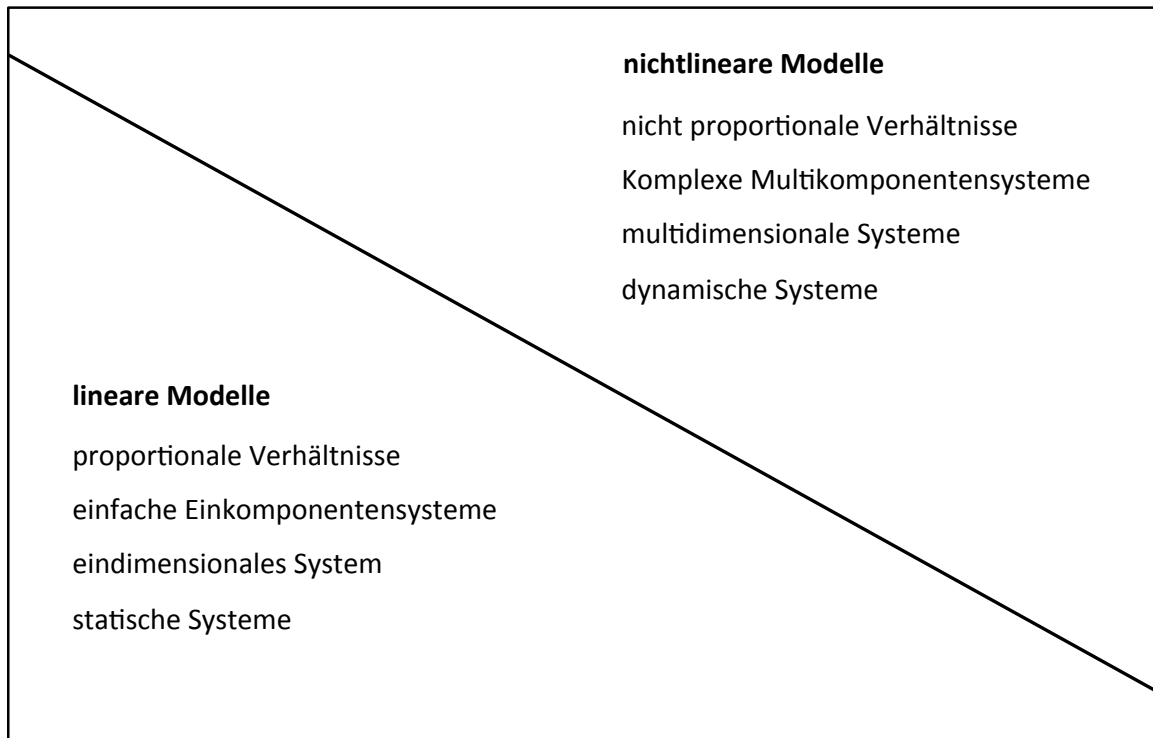


Abb. 14: Eigenschaften von linearen und nichtlinearen Systemen aus (Higgins, 2002) S. 256f.

Auf biologische Systeme übertragene nichtlineare Betrachtungsweisen brachten in den letzten Jahren aussagekräftige diagnostische Untersuchungsmöglichkeiten hervorbringen. Die Anwendung von Fraktalanalysen, wie sie beispielsweise bei der Bestimmung der Herzratenvariabilität zugrunde liegen, sind in der Lage, das globale kardiale Risiko und das Risiko an einem plötzlichen Herztod zu versterben, relativ genau vorherzusagen (Goldberger et al., 2002; Goldberger, Rigney, & West, 1990). Die Herzratenvariabilität ist die gemeinsame Endstrecke unzähliger einzelner Faktoren, wie der Sympathikus- und Parasympathikusaktivität, der Funktion der Herzmuskelzellen und vieler anderen Systemkomponenten des Herzens. Die Summe vieler Einzelfaktoren, die auf das kardiovaskuläre System einwirken, führt im Laufe der Zeit zu einer messbaren Veränderung

globaler Parameter, welche in der vorliegenden Arbeit auch als kardiovaskuläre Hauptdeterminanten bezeichnet werden. Eine weitere Anwendung der nichtlinearen Betrachtungsweise ermöglicht es in diesem Kontext, die Funktionalität und damit die Gesundheit des Herzkreislaufsystems durch bestimmte Hauptdeterminanten zu beschreiben. Eine praktikable Ermittlung dieser Hauptdeterminanten zur Erfassung der kardiovaskulären Gesundheit kann dazu beitragen, entsprechende präventive oder therapeutische Entscheidungsfindungen zu erleichtern (Abb. 15).

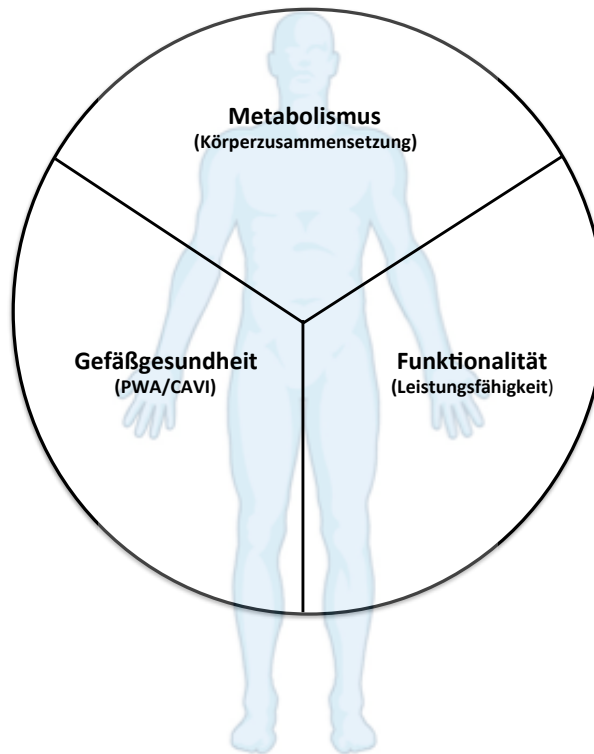


Abb. 15: Hauptdeterminanten der kardiovaskulären Gesundheit

Das funktionell äußerst komplexe kardiovaskuläre System kann mit Hilfe der Hauptdeterminanten wie Körperzusammensetzung, Gefäßgesundheit und körperliche Leistungsfähigkeit genauer beschrieben werden. Im klassischen Arzt-Patienten-Kontakt werden üblicherweise die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren eruiert. Neben der Vermeidung der Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Rauchen ist für die kardiovaskuläre Protektion ein möglichst hoher sozioökonomischer Status und Bildungsgrad, eine intakte Psyche und ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Körpergewicht, Muskelmasse und viszeralen Fettgewebe relevant (Lampert, 2014). Besteht lebensstilbedingt eine körperliche Inaktivität bei gleichzeitigem vorherrschenden Ungleichgewicht zwischen dem Muskel- und Fettanteil, so führt dies zu einer erhöhten Belastung des Körpers mit Adiponektinen des

viszeralem Körperfett und zu einem Mangel schützender Myokine (Item & Konrad, 2012). Die Folge ist ein chronischer Entzündungsprozess mit konsekutiver Schädigung des gesamten Herz-Kreislaufsystems. Eine chronische Dauerbelastung durch das hormonaktive viszerale Fettgewebe mit Adiponektinen und anderen Entzündungsmediatoren führt im Laufe der Zeit zu einer konsekutiven Schädigung des Endothels und Erhöhung der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Die relative Sarkopenie durch Bewegungs- und Trainingsmangel führt meist unbemerkt zu einer Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Bell, von Allmen, Devries, & Phillips, 2016; Verlaan et al., 2015).

3.2 Objektive Erfassung der körperlichen Aktivität im Alltag

Multiple epidemiologische Studien haben zeigen können, dass regelmäßige körperliche Bewegung die kardiovaskuläre Gesundheit erhalten kann und das Risiko arteriosklerotisch bedingter Gefäßveränderungen zu senken vermag (T. M. H. Eijssvogels, Fernandez, & Thompson, 2016). Auf der anderen Seite ist längst bekannt, wie schädlich eine überwiegend bewegungsarme Lebensweise sein kann (Henson et al., 2016; Vallance, Eurich, Gardiner, Taylor, & Johnson, 2015; Warburton & Bredin, 2016). Trotz der wissenschaftlich gesicherten Zusammenhänge und der eindeutigen Studienlage ist die routinemäßige objektive Bestimmung des alltäglichen Bewegungsausmaßes und die Erfassung der Körperzusammensetzung für eine fundierte Gesundheitsberatung in der ambulanten Versorgung nicht ausreichend etabliert (Casaburi, 2007; Reed & Pipe, 2015). Die aus praktikablen Gründen häufige Erfassung der körperlichen Aktivität durch anamnestische Angaben des Patienten ist durch die Problematik der fehleranfälligen Selbsteinschätzung oft nicht valide (Jefferis et al., 2016; Winckers et al., 2015). Eine elegante Lösung zur zuverlässigeren und objektiveren Erfassung der körperlichen Aktivität im Alltag können validierte, am Körper tragbare Bewegungserfassungsgeräte (wearables) bieten (Butte, Ekelund, & Westerterp, 2012; Casaburi, 2007). Durch ihre multiplen Sensoren sind sie mittlerweile in der Lage zur Aufzeichnung von körperlicher Aktivität und physiologischen Parametern wie Hauttemperatur, Wärmefluss und elektrodermale Aktivität. Es wurden diverse wearables auch in Studien bei Patienten mit den verschiedensten Erkrankungen untersucht; sie lieferten ein wesentlich genaueres Abbild der tatsächlichen körperlichen Aktivität im Alltag der Probanden als die anamnestische Selbsteinschätzung (Dhillon, Sima, Kirkham, Syed, & Camp, 2015; Fruin & Rankin, 2004; Vancampfort et al., 2016). Durch Tragen dieser handlichen Geräte am Körper bieten diese eine realitätsnahe Abbildung der durchschnittlichen körperlichen Aktivität des Patienten. Wahlweise kann je nach

Fragestellung ein Zeitraum zwischen Stunden und Wochen erfasst werden. Eine entsprechende Auswertungssoftware veranschaulicht die gewünschten Daten in einer verständlichen Form, was die Patienten-Compliance wesentlich fördert. Zum einen liefert diese Datengrundlage dem behandelnden Arzt wichtige Information zur körperlichen Aktivität des Patienten für eine bessere Gesundheitsabschätzung, zum anderen resultiert daraus eine Vergleichsmöglichkeit zwischen körperlicher Wahrnehmung des Patienten und tatsächlichem Abbild seiner körperlichen Aktivität (Salonen et al., 2015; Sievi, Franzen, Kohler, & Clarenbach, 2015). Das im Rahmen dieser Arbeit verwendete Gerät wurde bereits für verschiedene Fragestellungen in Studien validiert und liefert bei korrekter Anwendungsweise eine zuverlässiges Abbild der tatsächlichen körperlichen Aktivität im Arbeitsalltag und in der Freizeit (Donaire-Gonzalez et al., 2015; Kolling et al., 2015; Lacroix et al., 2016; McNamara et al., 2016; Reece, Barry, Fuller, & Caputo, 2015; Storm, Heller, & Mazza, 2015; Tsang, Hiremath, Cooper, & Ding, 2015). Die körperliche Aktivität wurde über drei Arbeitstage sowie in der Freizeit am Wochenende erfasst (Abb. 16). Das Ausmaß der körperlichen Aktivität entspricht einem im Büro arbeitenden Menschen und spiegelt das für diese Dienstleistergruppe übliche Bewegungsausmaß wider. Die für einen nachhaltigen Effekt geforderten 10 000 Schritte werden nur an einem Tag erreicht (O'Connell et al., 2016). Die Ermittlung von Daten zur objektiven Analyse der körperlichen Aktivität ist essentiell um die Gesundheitssituation einschätzen zu können. Der alltägliche Bewegungsumfang beeinflusst neben der Leistungsfähigkeit auch das Verhältnis von Muskelmasse zu Fettmasse des Menschen maßgeblich (Prokop, Reid, & Andersen, 2016; Willis et al., 2016) (Zeinali, Habibi, Samadi, Azam, & Djafarian, 2016). Gesundheitsdaten dieser Art, bieten somit eine wichtige Grundlage für eine gezielte präventivmedizinische Beratung zur Steigerung der Motivation der körpereigenen Aktivität während Beruf und Freizeit.



Abb. 16: Beispiel für eine Analyse der körperlichen Aktivität

3.3 Körperzusammensetzungsanalyse mittels Bioimpedanz

Körperliche Aktivität beeinflusst neben der Gesamtfitness auch die Körperzusammensetzung (Piglowska et al., 2016). Aus präventivmedizinischer Sicht kommt der objektiven Körperzusammensetzungsanalyse dabei eine besondere Bedeutung zu (S. H. Kim et al., 2015). Sie spiegelt das aktuelle Verhältnis zwischen viszeralem Fettgewebe und der funktionell wichtigen Muskelmasse wider. Studien zeigen, dass vor allem viszerales Fett sich extrem nachteilig auf das kardiovaskuläre Gesundheitsprofil auswirkt (Bays, 2011; Hotamisligil, Arner, Caro, Atkinson, & Spiegelman, 1995; S. H. Kim et al., 2015; R. V. Shah et al., 2015; R. V. Shah et al., 2014). Viszerale Adipozyten sind endokrin aktiv und sezernieren beispielsweise pro-inflammatorische Adiponektine wie Interleukin 1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Tumor Nekrose Faktor α (TNF- α) und unterhalten damit eine unterschwellige systemische chronische Entzündungsreaktion, die den gesamten Organismus beeinträchtigt (Ahima & Flier, 2000; Item & Konrad, 2012). Häufige Folgen einer

übermäßigen viszeralen Adipositas sind das metabolische Syndrom und der Diabetes mellitus Typ 2, deren Zahlen weltweit drastisch ansteigen (Zimmet, Alberti, & Shaw, 2001). Mittlerweile leiden mehr als 200 Millionen Menschen an einer gestörten Glukosetoleranz, die mit dem metabolischen Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 vergesellschaftet sind. Inaktivität und Übergewicht gehen mit einer Akkumulation von viszeralen Fettdepots einher (Zimmet et al., 2001). Insulinresistenz, vermehrte Adipokinausschüttungen und andere metabolische Stoffwechselstörungen sind bedeutende kardiovaskuläre Risikofaktoren, die das Herzkreislaufsystem langfristig schädigen können (Bjornstad et al., 2016). Sind Organschäden vorhanden können diese anhand klinischer Parameter in der Echokardiographie, Spiroergometrie oder im Blut sichtbar gemacht werden. Die kalorische Überflutung des Körpers schädigt nicht nur das kardiovaskuläre System, sondern sollte als Multisystemerkrankung betrachtet werden, da nahezu jedes Organ betroffen ist (Abb. 17).

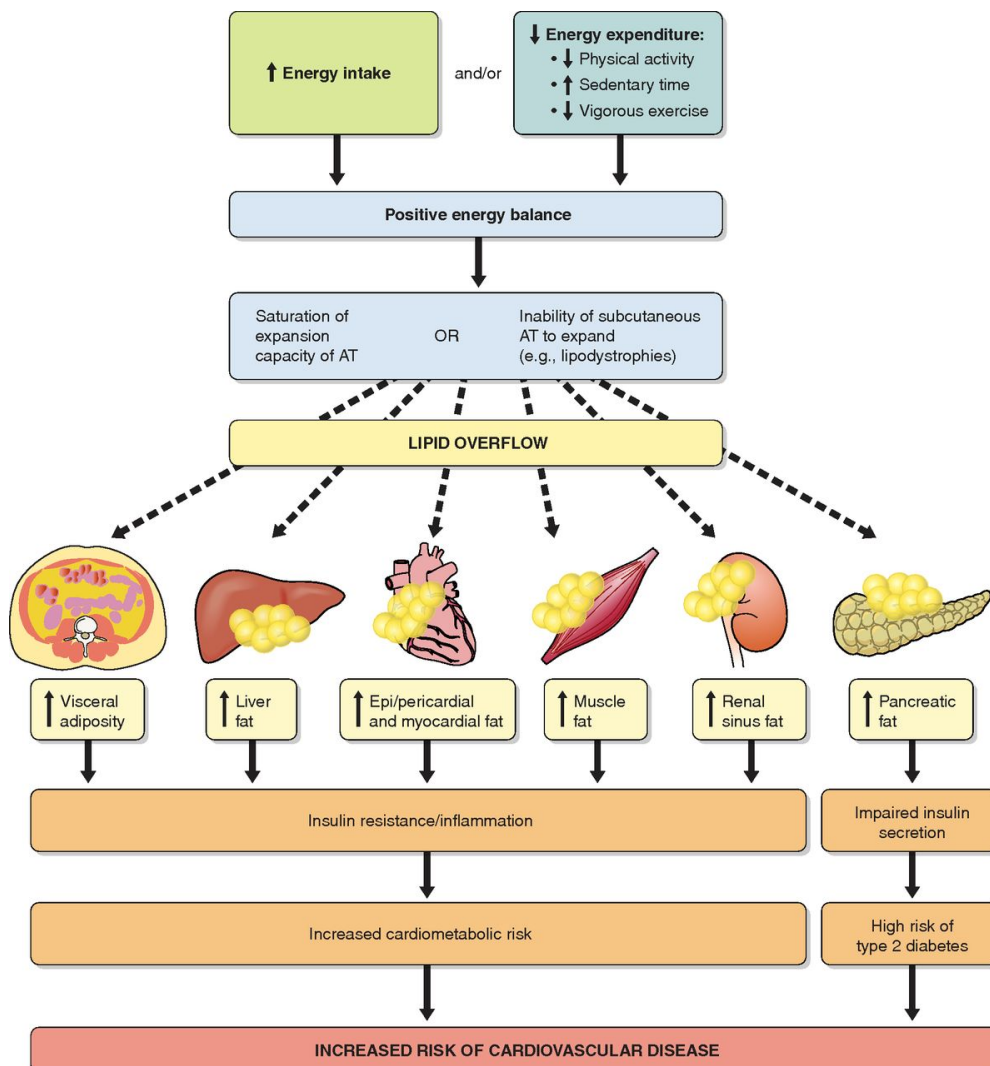


Abb. 17: Die Gefahr des vermehrten viszeralen Fettgewebes aus (Tchernof & Després, 2013), S.382f.

Menschen mit zentraler Adipositas akkumulieren ihre Fettdepots hauptsächlich in intraabdominalen Fettdepots, beispielsweise im mesenterialen oder omentalen Bereich (Tchernof & Després, 2013). Die aus diesem Fettgewebe sezernierten freien Fettsäuren und Entzündungsmediatoren werden mit dem portalvenösen Blutstrom direkt in die Leber und andere Organe transportiert (Item & Konrad, 2012). Zusätzlich erreichen aus dem Magen-Darmtrakt weitere pro-inflammatorische und bakterielle Endotoxine ebenfalls über das venöse Stromgebiet alle Organe (Item & Konrad, 2012). Die unvermeidlich starke Exposition vor allem der Leber gegenüber diesen Substanzen lässt eine Entwicklung der hepatischen Insulinresistenz, chronische Leberentzündungen und Fettleber (steatosis hepatis) vermuten (Item & Konrad, 2012). Zudem verursacht viszerales Fett eine Veränderung der Blutlipidfraktionen: es kommt zu einer ungünstigen und arteriogenen Verschiebung der Lipidfraktionen. Es resultiert eine Zunahme der very low density lipoproteins (VLDL) und der LDL bei gleichzeitiger Abnahme des HDL (Abb. 18)

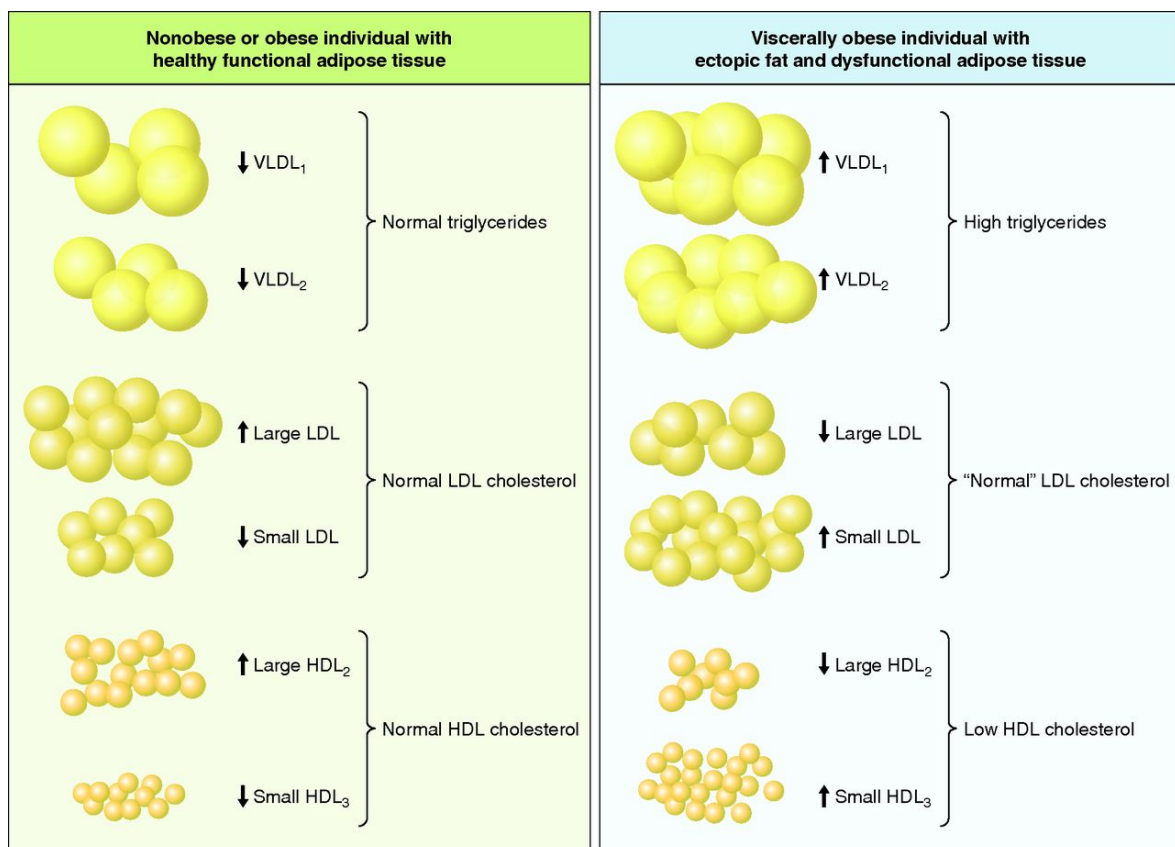


Abb. 18: Viszerales Bauchfett verändert Blutlipidfraktionen aus (Tchernof & Després, 2013), S.365f.

Die in der täglichen Routine häufig verwendeten, jedoch veralteten, ungenauen und prognostischen überholten Parameter wie der BMI oder das Gewicht sind für eine fundierte kardiovaskuläre Gesundheitsberatung nicht ausreichend (Ariza-Sole et al., 2015; Sobiczewski, Wirtwein, Jarosz, & Gruchala, 2015). Der BMI erfasst definitionsgemäß das Körpergewicht und die Körpergröße. Die aus medizinischer Sicht jedoch wertvolle Unterscheidung der verschiedenen Gewebe im Körper findet dabei keinerlei Berücksichtigung. Die Schwächen des BMI wurden in mehreren Studien analysiert und so verdrängt der prognostisch bessere Parameter Bauchumfang immer mehr die BMI-Bestimmung (Kanaya et al., 2003; Yusuf et al., 2005). Eine weiterentwickelte Herangehensweise zur Bestimmung der Körperzusammensetzung bietet die in der Ernährungsmedizin häufig eingesetzte Bioimpedanzanalyse (BIA). Diese Methode basiert auf dem Prinzip der Messung verschiedener gewebespezifischer elektrischer Leitfähigkeiten. Während die Fettmasse im Organismus einen hohen spezifischen Widerstand aufweist, leitet die fettfreie Masse (FFM) den elektrischen Strom wesentlich besser (Tomczak, 2003). Einen ebenfalls niedrigen Widerstand besitzen die im Körper physiologisch vorkommenden Flüssigkeiten im intra- und extrazellulären Raum. Monofrequente BIA-Messsysteme messen in einem Wechselstrombereich von 50 kHz, damit ein Maximum in der Phasenverschiebung zwischen dem ohmschen Widerstand (Resistanz) und dem kapazitiven Widerstand (Reaktanz) erreicht wird (Tomczak, 2003). Bei derart hohen Wechselstromfrequenzen wird aus der Phospholipiddoppelmembran der Zellen ein biologischer Kondensator mit gewebespezifischen Eigenschaften. Das dabei entstehende elektrische Feld breitet sich mit einer Verzögerung auf die andere Membranseite aus. Die sich daraus ergebende zeitliche Verschiebung des Stromes gegenüber der Spannung kann messtechnisch als Phasenverschiebung erfasst werden (Tomczak, 2003). Zusammengefasst bildet der Körper während der BIA Messung eine Summe von seriellen und parallelen Widerständen (Abb.19). Durch Messung von gewebespezifischen elektrischen Widerständen im Organismus lässt diese Methode relativ genaue Rückschlüsse auf die Verhältnisse von verschiedenen Körpergeweben zu. Die Standardabweichungen sind dabei sehr gering (Mulasi, Kuchnia, Cole, & Earthman, 2015; Tomczak, 2003). Diese Messmethode ermöglicht daher eine genaue Unterscheidung des viszeralen Fettgewebes von funktioneller Skelettmuskelmasse und liefert weitaus detailliertere Informationen als der BMI-Wert oder der Bauchumfang bezüglich der kardiovaskulären Gesundheitsbelastung (S. H. Kim et al., 2015; D. H. Lee et al., 2015; Nagai et al., 2010)

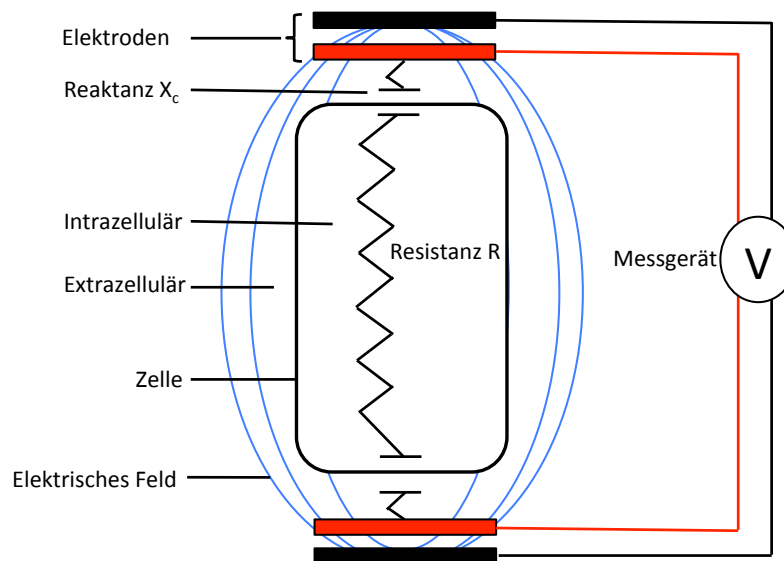


Abb. 19: Vereinfachter Schaltkreis einer BIA-messung aus (Tomczak, 2003), S.37f.

Die Körperzusammensetzungsanalyse mittels BIA ist in der Medizin eine immer wichtiger werdende Untersuchung für klinische Fragestellungen zur Körperzusammensetzung, sei es in der Ernährungsmedizin, Sportmedizin oder in der Intensivmedizin (Contri & Wolf, 1977; Dumler & Kilates, 1999; Ling et al., 2011). Neueste technische Weiterentwicklungen der BIA brachten multifrequente, multisegmentale Bioimpedanzanalysen hervor. Das Verfahren ist derzeit eines der genauesten Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung und ermöglicht eine Diskriminierung der verschiedenen Gewebearten im Körper (Kriemler et al., 2009; Ling et al., 2011; Malavolti et al., 2003). Multifrequente BIA-Geräte nutzen derzeit ein erweitertes Frequenzspektrum und ermitteln die Körperzusammensetzung mittlerweile noch präziser als monofrequente BIA-Messsysteme (Ling et al., 2011). Bei konventionellen monofrequenten Dual-BIA-Geräten kommt das Einzylindermode für die Impedanzmessung zum Tragen. Es wird dabei zunächst die Bioimpedanz einer Körperhälfte ermittelt und anschließend über Duplikation der Messwerte auf die Körperzusammensetzung des gesamten Körper geschlossen, was eine in der Methodik verankerte Ungenauigkeit darstellt (K. S. Park et al., 2016; Yamakage et al., 2014) (Abb.20). Es fließen bei der Auswertung empirische Berechnungsfaktoren wie Alter, Geschlecht und Körpertyp ein, um methodenbedingte Messungenauigkeiten auszugleichen. Modernste BIA-Geräte verfügen neben dem breiteren Frequenzspektrum über eine größere Anzahl an Elektroden. Die Adjustierung von Körpertyp, Alter und Geschlecht ist durch die tatsächliche Messung der Körperkompartimente nicht mehr notwendig (Abb.20).

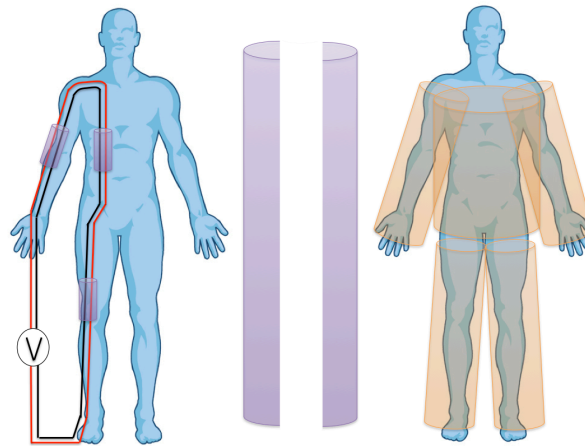


Abb. 20: Zylindermodele in der Bioimpedanzmessung.

Wie wichtig die genaue Analyse der Körperzusammensetzung für die Beurteilung der kardiovaskulären Gesundheit ist, verdeutlicht eine Vielzahl an Studien (Ortega, Sui, Lavie, & Blair, 2016; Srikanthan, Horwich, & Tseng, 2016; Wallace et al., 2016; Zajac-Gawlak et al., 2016). Die pathophysiologischen Zusammenhänge und die Ätiogenese der kardiovaskulären Erkrankungen und der voranschreitenden Übergewichtigkeit legen den routinemäßigen Einsatz der simplen Körperzusammensetzungsanalyse in der präventivmedizinischen Gesundheitsberatung nahe. Übergewichtige Patienten weisen häufig einen Überschuss an physiologisch ungünstigen viszeralen Fettgewebe auf (Abb.21). Mittels moderner multifrequenter und mehrsegmentaler BIA-Messsysteme kann das Verhältnis zwischen Muskelmasse und Fettmasse in kurzer Zeit quantifiziert und durch geeignete Darstellungen wiedergegeben werden. Der BMI-Wert sollte aufgrund seiner schwachen prognostischen Aussage nur orientierend verwendet werden. Physiologisch wertvollere Parameter sind die Skelettmuskelmasse (SMM) und die Körperfettmasse. Mit der Ermittlung des viszeralen Fettbereichs (VFB) kann mit Hilfe moderner BIA-Geräte die Querschnittsfläche des viszeralen Fettes in Quadratzentimetern bestimmt werden. Je höher der VFB, desto höher ist das Risiko, kardiovaskuläre Beeinträchtigungen zu erleiden. Liegt der Wert über der 100 cm^2 , dann besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Moreira et al., 2014).

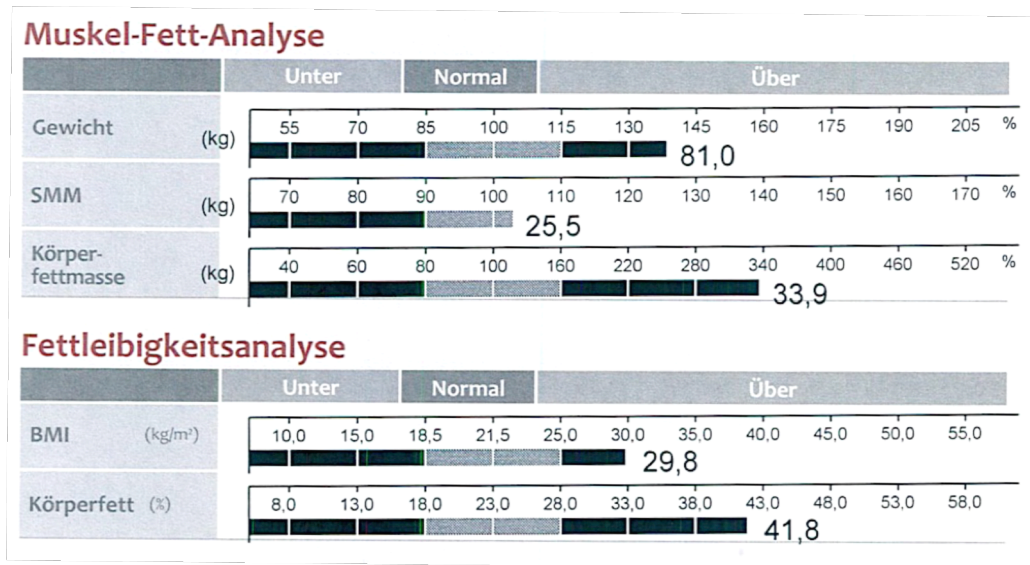


Abb. 21: Beispiel einer Muskel-Fett-Analyse mittels BIA

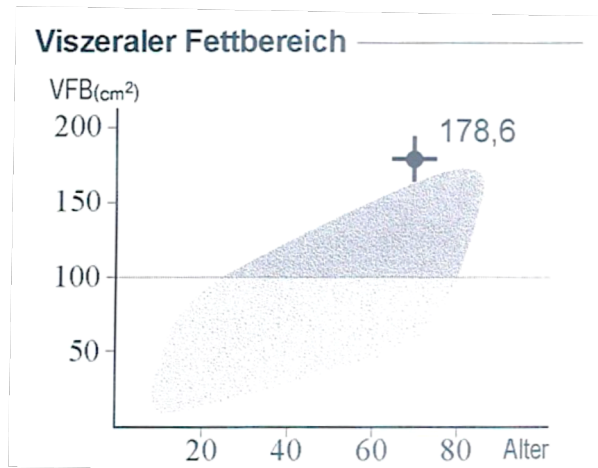


Abb. 22: Beispiel für die Quantifizierung des viszeralen Fettgewebes

Ein ungünstiges Verhältnis zwischen Muskelmasse und Fettmasse beeinträchtigt neben dem Stoffwechsel auch in großem Maß das Gefäßsystem und erhöht im Laufe der Zeit die arterielle Gefäßsteifigkeit, womit das gesamte kardiovaskuläre System beeinträchtigt wird (Antunes, Cayres, Lira, & Fernandes, 2016; Castro et al., 2016; Gordin & Groop, 2016; Morigami et al., 2016; Norman et al., 2016; Petersen, Clifton, Lister, & Keogh, 2016; Prochotska, Kovacs, Vitariousova, & Feber, 2016; Weberruss et al., 2015; Wojcik, Malek, Janus, & Fijorek, 2015; Yu et al., 2015). Die Gefäßsteifigkeit als weitere Hauptdeterminante des kardiovaskulären Systems kann mittels der Pulswellengeschwindigkeit und des Cardio-ankle vascular index (CAVI) zuverlässig quantifiziert werden.

3.4 Die arterielle Gefäßsteifigkeit und der Cardio-ankle vascular index

Zirkulierende Adipokine sind potente Mediatoren, die in größeren Mengen aus überschüssigem viszeralem Fettgewebe synthetisiert werden und mit einer vermehrten endothelialen Dysfunktion und Gefäßsteifigkeit einhergehen (Zachariah et al., 2016). Es scheint ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom, Gefäßsteifigkeit und Bluthochdruck zu existieren. Die arterielle Gefäßsteifigkeit, beschreibt physiologische und strukturelle Eigenschaften des mehrschichtigen arteriellen Gefäßsystems. Pathologische Veränderungen der arteriellen Gefäßsteifigkeit bedingt durch arteriosklerotische Prozesse, sind für die große Anzahl an kardiovaskulären Erkrankungen mit Todesfolge verantwortlich (Baulmann et al., 2010; Franklin & Wong, 2016; Karimi et al., 2016; Wang et al., 2016; Xu et al., 2016).

Neben der reinen Transportfunktion puffern die herznahen arteriellen Blutgefäße aufgrund ihrer elastischen Gewebebeschaffenheit die von der Herzaktion ausgelösten Druckschwankungen ab. Die hämodynamische Situation im arteriellen System ist ausgesprochen komplex, die elastischen Eigenschaften der Gefäßwand sind anisotrop, dynamisch, nicht linear und in allen Gefäßsegmenten unterschiedlich (Weber et al., 2008). Zur Untersuchung und Beschreibung der elastischen Eigenschaften des Gefäßsystems wurden daher stark vereinfachte Modelle entwickelt, die Einblicke in Physiologie und Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen und Behandlungen sowie prognostische Aussagen ermöglichen (Weber et al., 2008). Am bekanntesten und einfachsten ist das Windkessel-Modell (Weber et al., 2008). Die Windkesselfunktion ist Voraussetzung für den kontinuierlichen und gleichmäßigen Blutfluss, der für die Mikrozirkulation notwendig ist (Safar & Lacolley, 2007). Eine Abnahme der Windkesselfunktion aufgrund von strukturellen Umbauprozessen mit Zunahme der Gefäßsteifigkeit führt zu einer erhöhten Nachlast des Herzens mit den möglichen Folgen der Linksherzhypertrophie, Herzinsuffizienz, myokardialen Minderdurchblutung und verstärkten Pulsationen in der Mikrozirkulation (Baulmann et al., 2010). Besonders betroffen von diesen nachteiligen Umbauprozessen sind gefäßreiche Organe wie Gehirn und Niere mit konsekutiver Risikoerhöhung für Demenz, Schlaganfall und Niereninsuffizienz (O'Rourke & Hashimoto, 2007). Die Geschwindigkeit der vom Herzen erzeugten Druckwelle wird als Pulswellengeschwindigkeit (PWV) bezeichnet (Abb.23). Die Pulswellengeschwindigkeit ist aufgrund der verschiedenen Gefäßsteifigkeiten und der Diameteränderung von zentralen und peripheren Gefäßen unterschiedlich groß und steht in inverser Beziehung zur Gefäßelastizität. Die Messung der PWV ist somit ein geeigneter direkter Parameter für die regionale arterielle Gefäßsteifigkeit (Laurent et al.,

2006). Alterungsprozesse, arteriosklerotische Prozesse, Hypertonie und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren vermindern auf Dauer die Gefäßelastizität mit der Folge einer messbar erhöhten Pulswellengeschwindigkeit. Den maßgeblich größten Anteil an der Windkesselfunktion hat die thorakale Aorta. Gefäßelastizitätsveränderungen in diesen zentralen Gefäßabschnitten wirken sich unmittelbar belastend auf das Herz aus, das gegen einen erhöhten Druck pumpen muss, um den Blutfluss konstant zu halten (Laurent et al., 2006).

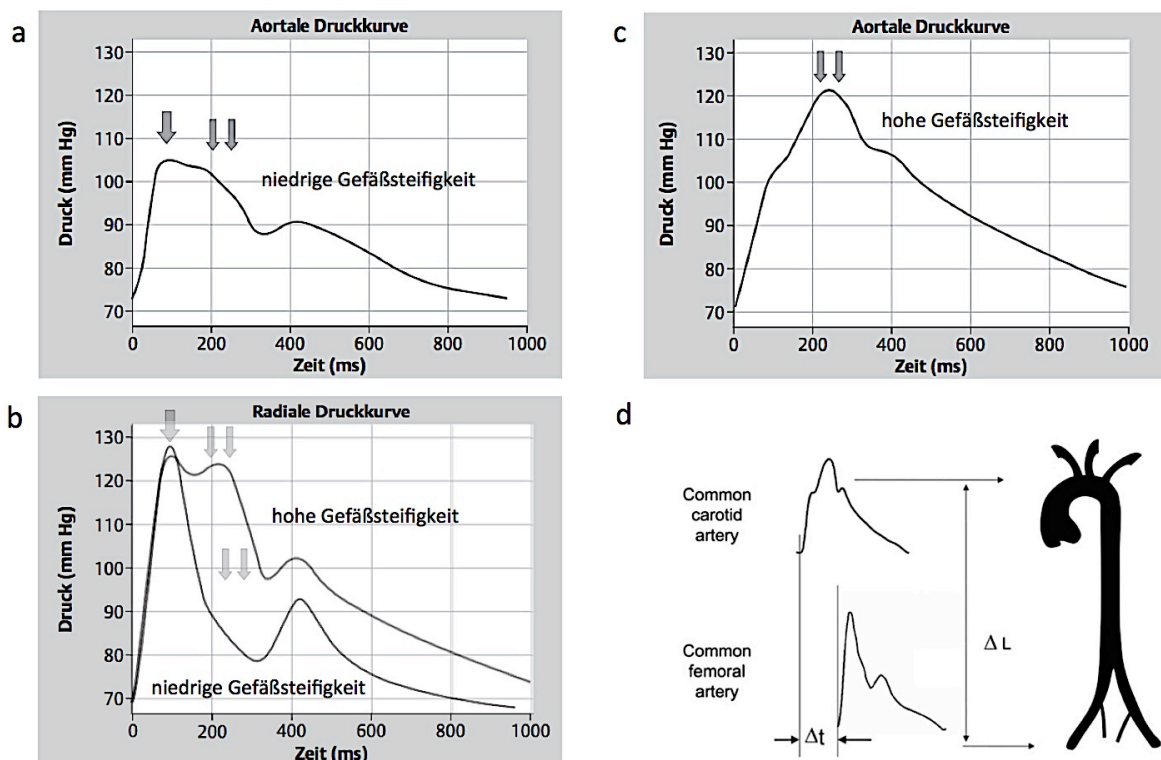


Abb. 23: Verschiedene aortale und radiale Druckpulskurven im Vergleich modifiziert nach (Baulmann et al. 2010), S.5f. und (Laurent et al. 2006), S. 2592f.

Die Druckkurve ergibt sich aus der Summe von antegraden und reflektierter Welle an jeder Stelle des Gefäßsystems. Anders als der relativ konstante arterielle Mitteldruck und der diastolische Blutdruck nimmt der Pulsdruck von zentral nach peripher zu. Grund dafür sind die physiologische Zunahme der Gefäßsteifigkeit von der Körpermitte bis in die Körperperipherie, die Abnahme des Gefäßdurchmessers und die Überlagerung der antegraden Pulswelle mit den Pulswellenreflexionen. Dieses Zusammenspiel führt zu einer Zunahme des systolischen Blutdrucks (SBP) und des Pulsdrucks (PP) von der Aorta bis zur Arm- und Beinarterie und wird Pulsdruckamplifikation genannt (Baulmann et al., 2010; Laurent et al., 2006). Ein durch die reflektierte Welle verursachter Druckanstieg wird Augmentationsdruck (AugP) genannt. Der Augmentationsindex (AIx) bildet das Verhältnis

zwischen Augmentationsdruck und Pulsdruck ab (Abb. 24) (Baulmann et al., 2010) Physiologisch betrachtet sind neben dem Zeitpunkt der Pulswellenreflexionen auch ihr Einfluss auf die zentrale Hämodynamik wie SBP, PP und Alx relevant (Weber et al., 2008) Während der Zeitpunkt der Pulswellenreflexionen von Körpergröße, Herzfrequenz und PWV abhängt, resultiert ihr Ausmaß vom funktionellen und anatomischen Zustand der peripheren Zirkulation (Weber et al., 2008). Die einflussreichsten klinischen Determinanten des Alx sind neben Alter, Körpergröße, Herzfrequenz, Geschlecht, Herzfunktion und Blutdruck auch kardiovaskuläre Risikofaktoren und Medikamente (Weber et al., 2008).

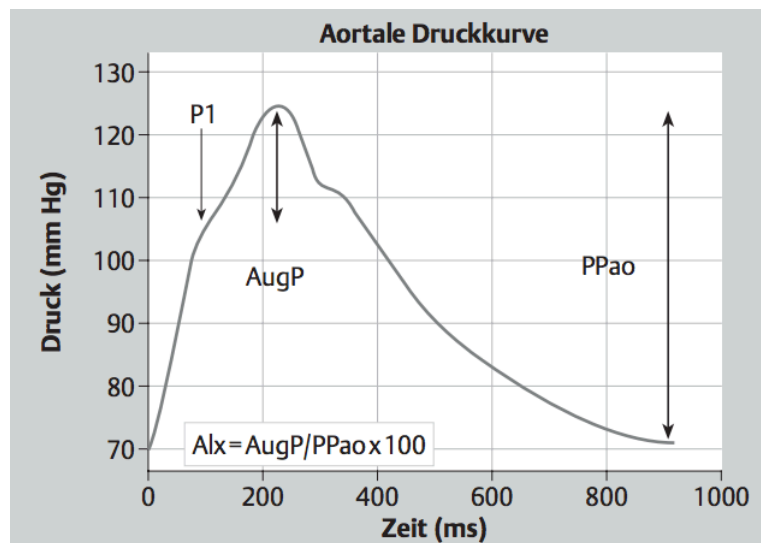


Abb. 24: Zusammensetzung der aortalen Druckkurve aus (Baulmann et al., 2010), S.5f.

Pulswellencharakteristika der aortalen Druckkurve: P1 = Druckmaximum der initialen Druckwelle, AugP = Augmentationsdruck (P = Pressure), PPao = Aortaler Pulsdruck (PP = Pulse Pressure), Alx = Augmentationsindex.

Mittlerweile weist die Pulswellenanalyse eine solide Datenlage durch zahlreiche Publikationen auf, die verschieden enge Assoziationen mit pathophysiologischen Entitäten und krankhaft veränderter arterieller Gefäßsteifigkeit beschreiben (Baulmann et al., 2004; Baulmann et al., 2010; Weber et al., 2008; Zieman, Melenovsky, & Kass, 2005). So wirken sich neben dem Alter auch physiologische und pathophysiologische Parameter wie geringes Geburtsgewicht, geringe körperliche Aktivität, familiäre Disposition für Hypertonus, Diabetes oder Herzinfarkt, das metabolische Syndrom, Rauchen, essentieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, erhöhte Homocysteinspiegel und koronare Herzkrankheit auf die Pulswellenanalyse aus (Aggoun et al., 2000; Benetos et al., 1995; Boutouyrie et al., 2002; Ferreira et al., 2005; Kool, Hoeks, Struijker Boudier, Reneman, & Van Bortel, 1993; Riley et al., 1986; Simon, Levenson, Bouthier, Safar, & Avolio, 1985; T. Weber et al., 2004).

Vereinfacht gesagt könnte das Ausmaß der Schädigung der großen arteriellen Gefäße, beschrieben durch die Pulswellenanalyse, auch als kumulative Endstrecke der vorangegangenen Exposition gegenüber kardiovaskulären Risikofaktoren bezeichnet werden (Weber et al., 2008).

Die Vorteile der Pulswellenanalyse liegen zweifelsohne in der evidenten Datenlage, der einfachen, kosteneffizienten, nichtinvasiven Untersuchung und im Gegensatz zur konventionellen Blutdruckmessung nach Riva Rocci im weitaus besseren prädiktiven Wert bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse. Nachteilig an der Pulswellenbestimmung ist jedoch die messtechnisch bedingte Abhängigkeit von kurzfristigen Blutdruckschwankungen oder Herzrhythmusstörungen (Saiki et al., 2016; Shirai, Utino, Otsuka, & Takata, 2006). Aus dieser Problematik heraus entwickelte sich der cardio-ankle vascular index (CAVI) als ein blutdruckunabhängiger Parameter der Gefäßsteifigkeit. CAVI entstammt ursprünglich der Theorie des Steifigkeitsparameters β , welcher ebenfalls blutdruckunabhängig ist und auch durch Schwankungen des Blutdrucks während der Messung nicht beeinflusst wird (Hayashi, Handa, Nagasawa, Okumura, & Moritake, 1980; Kawasaki, Sasayama, Yagi, Asakawa, & Hirai, 1987; Saiki et al., 2016). Ein weiterer entscheidender Vorteil des CAVI ist die messtechnische Erfassung des gesamten Arterienbaumes von der Aorta bis zu den Gefäßen in der Fußgelenkperipherie (Abb. 25).

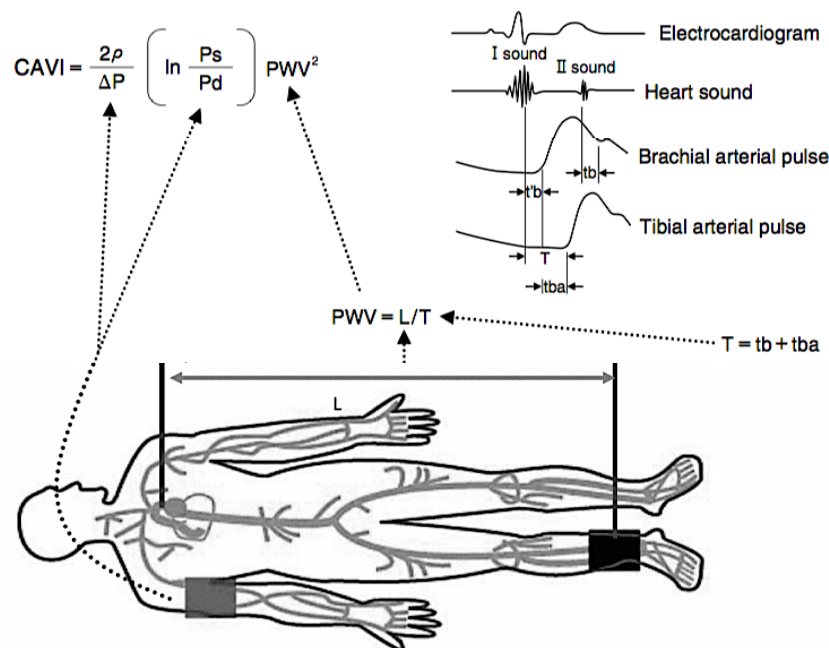


Abb. 25: Methodik und Bestimmung des dimensionslosen Parameters CAVI aus (Saiki et al., 2016), S.156 f. Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) wird aus der Strecke (L) von der Aortenwurzel bis zum Fußgelenk und der Laufzeit der Pulswelle: $T = t_b + t_{ba}$ bestimmt. P_s = systolischer Blutdruck, P_d = diastolischer Blutdruck, ΔP = Blutdruckamplitude ($P_s - P_d$); t_b = Zeitspanne zwischen dem Aortenklappenschluss und der „Einkerbung“ der Druckpulscurve am Oberarm. t_{ba} = Zeitspanne zwischen dem Anstieg des Druckpuls im Arm und dem Anstieg des Druckpuls in Fußgelenksnähe. t'_{ba} = Zeitspanne zwischen Aortenklappenöffnungston und dem Anstieg der Pulsdruckcurve am Oberarm.

Die Aussagekraft dieses relativ neuen Parameters wurde bisher in einer großen Anzahl von Studien bestätigt. Tabelle 3 (S. 52) gibt einen Überblick über aktuell verfügbare Daten zum CAVI bei bestehenden Erkrankungen bzw. das Verhalten des CAVI bei mehreren Risikofaktoren. Mittlerweile gibt es über 300 Studien, die den diagnostischen Wert des CAVI untermauern (Saiki et al., 2016). So korreliert beispielsweise ein pathologisch erhöhter CAVI mit Folgeerkrankungen der Arteriosklerose wie der koronaren Herzerkrankung, dem Schlaganfall und chronischen Nierenerkrankungen (Gohbara et al., 2016.) Den CAVI-Schwellenwert für eine manifeste Stenose der Koronargefäße konnten Forscher um Nakamura mit etwa 8,91 bestimmen (Nakamura et al., 2009). Ebenso zeigte sich ein erhöhter CAVI bei Patienten, die keine dieser Erkrankungsendpunkte aufwiesen, jedoch eine Reihe von kardiovaskulären Risikofaktoren mit sich trugen (Saiki et al., 2016). Dies lässt den

CAVI insbesondere in der Primärprävention als sinnvolle Untersuchung zur Erfassung der Gefäßgesundheit bei asymptomatischen Klienten erscheinen.

Ein weiterer Vorzug des CAVI liegt in der Therapiekontrolle bei sekundärpräventiven Interventionen. Tabelle 4 (S. 53) zeigt eine Studienübersicht des CAVI-Wertes bei entsprechenden Therapien. Für den Einsatz in der ambulanten Versorgung spricht ebenso die nichtinvasive, kosteneffiziente und zuverlässige Bestimmung des CAVI sowohl bei der Diagnostik als auch bei der Therapiekontrolle von arteriosklerotisch bedingten Erkrankungen; er eignet sich darüber hinaus zur Abschätzung der Divergenz von chronologischem und biologischem Gefäßalter (Gohbara et al., 2016). Neben der organischen Gefäßwandsteifigkeit bildet der CAVI auch die Funktionsfähigkeit der Kontraktion der glatten Muskelzellen ab (Saiki et al., 2016). So wirkt sich eine unmittelbar vor der Untersuchung durchgeführte Pharmakotherapie mit Kalziumantagonisten durch Beeinflussung der glatten Gefäßmuskulatur direkt auf den CAVI-Wert aus. Ebenso existieren Beziehungen zwischen CAVI, der linksventrikulären Pumpfunktion (Ejektionsfraktion) und den Pulsationen der arteriellen retinalen Gefäßsysteme, was den Parameter CAVI als adäquaten, ganzheitlichen Biomarker für die Windkesselfunktion der Arterien vermuten lässt (Saiki et al., 2016).

Tab. 3: Datenlage zum CAVI-Verhalten bei entsprechenden Risikofaktoren aus (Saiki et al., 2016), S.161f.

Arteriosklerotische Erkrankungen und kardiovaskuläre Risiko	Aktuelle Datenlage
Alter und männliches Geschlecht	(Namekata, Suzuki, Ishizuka, & Shirai, 2011) (Choi, Oh, et al., 2013)
Arteriosklerotische Erkrankungen Erkrankungen der Koronararterien	(Nakamura et al., 2009) (Izuhara et al., 2008) (Miyoshi et al., 2010) (Horinaka et al., 2009) (Sairaku et al., 2010) (Yingchoncharoen et al., 2012) (H. E. Park, Choi, Kim, & Oh, 2012) (J. B. Park, Park, Choi, Kim, & Oh, 2013) (Suzuki et al., 2013) (Choi, Park, et al., 2013) (Yamamoto et al., 2009) (Kubozono et al., 2009) (Ueyama et al., 2009)
Schlaganfall	(Suzuki, Kurosu, Kon, & Tomaru, 2014) (Gomez-Sanchez et al., 2015) (Okura et al., 2007) (Takaki et al., 2008) (Wohlfahrt et al., 2013) (Ibata et al., 2008) (E. S. Kim et al., 2011)
Chronische Nierenerkrankung, Hämodialyse	(Tsuboi, Ito, Fujikawa, Yamamoto, & Kihara, 2015) (Niskanen et al., 2004) (Kang & Ha, 2014) (Li, Lu, Wu, & Yang, 2014) (Sato et al., 2008; Storhaug et al., 2013)
Kardiale Risikofaktoren Bluthochdruck	(Ueyama et al., 2009) (Suzuki et al., 2014) (Okura et al., 2007) (Takaki et al., 2008) (Ibata et al., 2008) (Namekata et al., 2016)
Diabetes mellitus	(E. S. Kim et al., 2011) (K. J. Kim et al., 2011) (Tsuboi et al., 2015)
Dyslipidämie	(Soska et al., 2012) (Sato et al., 2015)
Metabolisches Syndrom	(Sato et al., 2015) (H. E. Park et al., 2012)
Hyperurikämie	(Niskanen et al., 2004)
Rauchen	(Doonan et al., 2010; Kubozono et al., 2011)
Obstruktive Schlafapnoe	(Kumagai et al., 2009)
Mentaler Stress	(K. Shimizu, Takahashi, & Shirai, 2013)

Neben dem Zusammenhang von arteriosklerotischen Prozessen und CAVI, gibt es eine Reihe von therapeutischen Strategien die einen nachhaltigen Effekt auf die arterielle Gefäßsteifigkeit haben. Eine Überprüfung möglicher primär- oder sekundärpräventiver Interventionen könnte über die Ermittlung des CAVI erfolgen. Sinkt ein erhöhter CAVI-Wert im Verlauf der Therapie, kann das als Hinweis auf eine nachhaltige therapeutische Intervention gewertet werden (Tab.4).

Tab. 4: CAVI als nützlicher Parameter zur Kontrolle präventivmedizinischer Strategien
aus (Saiki et al., 2016), S.164f.

Interventionen / Therapien	Verringerung des CAVI als Therapiekontrollinstrument
Gewichtsreduktion	(Zhang et al., 2013) (Sato et al., 2008) (Nagayama et al., 2013)
Glukosekontrolle Insulin Sulfonylharnstoffe Piaglitazone α -Glukosidasehemmer	(Uzui et al., 2011) (Ohira et al., 2011) (Ohira et al., 2014) (Nagayama et al., 2010)
Blutdruckmanagement Kalziumantagonisten Angiotensin II Rezeptorantagonisten	(Kurata et al., 2008) (Miyashita, Saiki, et al., 2009) (Sasaki et al., 2009) (Kinouchi et al., 2010) (Uehara & Takeda, 2008) (Bokuda et al., 2010)
Blutlipidkontrolle Statine Eicosapentaensäure	(Miyashita, Endo, et al., 2009) (Sato et al., 2009)
Rauchverzicht	(Noike et al., 2010)
Continous Positive Airway Pressure (CPAP)-Therapie	(Kasai et al., 2011)

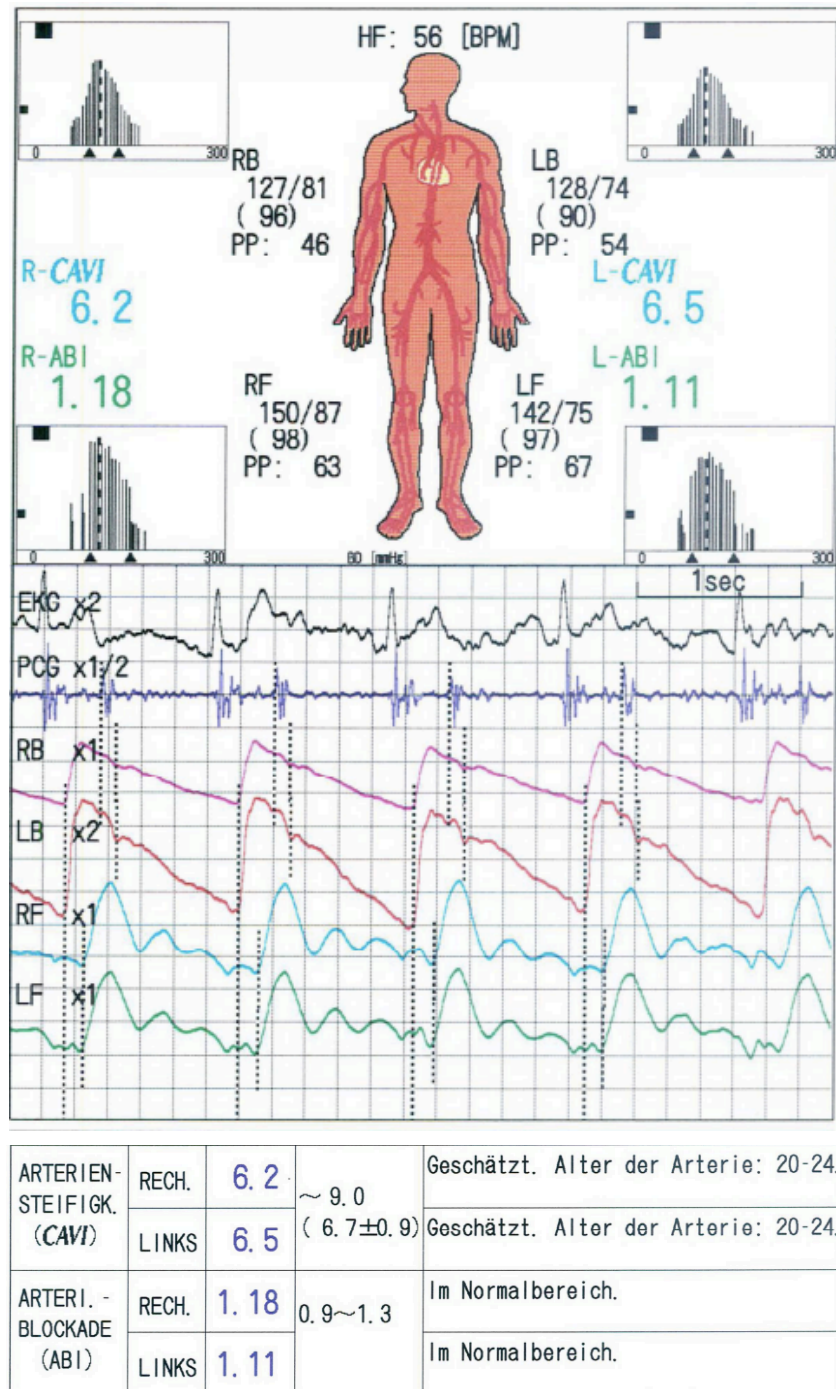


Abb. 26: Beispiel einer CAVI-Ermittlung

Kommerziell erhältliche Geräte bieten neben der CAVI-Bestimmung auch die zeitgleiche Bestimmung des ABI zur Diagnostik einer möglichen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). HF = Herzfrequenz, RB = rechter Arm, LB = linker Arm, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß; PP = Blutdruckamplitude, ABI = Knöchel Arm Index, ECG = Elektrokardiogramm PCG = Phonokardiogramm.

Die Bestimmung der Gefäßgesundheit mittels CAVI spiegelt eine wesentliche Hauptdeterminante des kardiovaskulären Systems wider. Während körperlicher Belastung findet eine Blutumverteilung zu Gunsten der Arbeitsmuskulatur statt (Hearon & Dinunno, 2016). Ein funktionell gesundes und adaptives Gefäßsystem bildet eine wichtige Voraussetzung für eine möglichst große Anpassungsfähigkeit und maximale Leistungsfähigkeit des Herzkreislaufsystems (Hearon & Dinunno, 2016). Die maximale körperliche Leistungsfähigkeit als eine weitere Hauptdeterminante des kardiovaskulären Systems, kann durch Einsatz der Spiroergometrie ermittelt werden.

3.5 Quantifizierung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie

Der menschliche Organismus besitzt die Fähigkeit, Energie unter dem Verbrauch von Sauerstoff zu generieren. Für diese komplexe Energieerzeugung ist das fein abgestimmte Zusammenspiel von Herz, Lunge und Gefäßen mit dem Sauerstoffträger Hämoglobin sowie die Muskeln als Endverbraucher notwendig (Fleg et al., 2000; Wonisch, 2003). Die Spiroergometrie ist ein etabliertes diagnostisches Verfahren zur qualitativen und quantitativen Analyse des Zusammenspiels des kardiovaskulären, respiratorischen und metabolischen Körpersystems auf steigende Belastungen (Hollmann & Prinz, 1994; Wonisch, 2003). Dabei wird die Spiroergometrie in verschiedenen Fachbereichen der Medizin angewandt, so beispielsweise zur Bestimmung der Ausdauerleistungsfähigkeit, zur Bestimmung des Energieumsatzes und bei der Ursachensuche von Leistungslimitationen (Scharhag-Rosenberger, 2013). Der Ausdauerleistungsdiagnostik kommt eine besondere Bedeutung zu, wobei die maximale Sauerstoffaufnahme und die beiden ermittelten ventilatorischen Schwellen für die Bestimmung der Ausdauerleistungsfähigkeit hinzugezogen werden können (Scharhag-Rosenberger, 2013). Daneben lassen sich sowohl die anaerobe Kapazität als auch die Bewegungsökonomie bzw. -effizienz durch die Spiroergometrie erfassen (Heck, Schulz, & Bartmus, 2002). Für die Analyse des Stoffwechsels und des Kalorienverbrauchs während körperlicher Aktivität kann das Verhältnis der Fett- und Kohlenhydratverstoffwechselung während der spiroergometrischen Untersuchung mit Hilfe der indirekten Kalorimetrie abgeschätzt werden (Scharhag-Rosenberger, 2013). Bei Patienten mit eingeschränkter Leistungsfähigkeit kann die Spiroergometrie, kombiniert mit der Inertgasrückatmungs-Methodik, eine genauere Differenzierung zwischen kardialer und pulmonaler Limitation ermöglichen und Informationen über Gasaustauschstörungen liefern. So dient die Spiroergometrie in der Medizin vornehmlich der nichtinvasiven Abklärung von

Dyspnoe. Folglich haben spiroergometrische Untersuchungen ein breites, gebietsübergreifendes Einsatzgebiet und einen hohen diagnostischen Stellenwert in der Medizin. Darüber hinaus bieten die globalen diagnostischen Möglichkeiten der Spiroergometrie ebenso ein wertvolles Instrument zur Leistungserfassung für eine präventivmedizinische Beratung.

Durch körperliche Belastung wird die physiologische Homöostase des Körpers gestört, und es folgt eine Anpassungsreaktion auf allen physiologischen Ebenen des Körpers, um ein erneutes Gleichgewicht einzustellen. Zu diesen Anpassungsreaktionen zählt in erster Linie der vermehrte Verbrauch von Energieträgern, der Anstieg des Sauerstoffverbrauchs und des Herzzeitvolumens, Anstieg der Atemfrequenz und auf zellulärer Ebene der Anstieg des respiratorischen Quotienten in den Mitochondrien. Andere Körpersysteme inklusive endokriner, neuromotorischer und thermoregulatorischer Mechanismen spielen ebenso eine wichtige Rolle für die Aufrechterhaltung homöostatischer Bedingungen bei akuter Belastung (Hollmann & Prinz, 1994; Wonisch, 2003). Die körperliche Leistungsfähigkeit wird medizinisch üblicherweise unter konstant ansteigender Belastung oder Stufenbelastung im Rahmen einer Spiroergometrie auf dem Fahrrad oder Laufband bestimmt.

Die Analyse der Stoffwechselmetaboliten in der Atemluft wird über eine Gesichtsmaske und verschiedene kommerziell erhältliche messtechnische Verfahren realisiert. Relevant in der Atemluft sind dabei vor allem die Sauerstofffraktion, die Kohlendioxidfraktion und das Volumen der ausgeatmeten Luft (Macfarlane, 2001). Gemeinsam mit der gemessenen Herzfrequenz und der Sauerstoffsättigung können aus diesen Messdaten Aussagen über die körperliche Leistungsfähigkeit eines Individuums abgeleitet werden. Die Änderungen der Atemgaskonzentrationen und der Ventilation während der Untersuchung lassen Rückschlüsse auf die Funktionalität des pulmonalen und kardiozirkulatorischen Systems zu (Scharhag-Rosenberger, 2013). Moderne Geräte analysieren die Stoffwechselmetaboliten während jedes Atemzugs erneut (Breath-by-breath-Analyse) und geben die Messdaten online mittels einer entsprechenden Software graphisch wieder (Macfarlane, 2001; Winter et al., 1994; Wonisch, 2003). Zusätzlich bieten Spiroergometriesysteme der neuesten Generation eine direkte Messung des pulmonalen Blutflusses an und eröffnen damit ein weiteres diagnostisches Fenster zur direkten Untersuchung des Herzzeitvolumens und damit der Herzleistung bei ansteigenden Belastungen.

3.5.1 Terminologie der Spiroergometrie

Als Standardmeßgröße der aeroben Leistungsfähigkeit gilt die Sauerstoffaufnahme bei Maximalbelastung ($\dot{V}_{O_{2max}}$). Sie gilt als wichtigster objektiver Index der aeroben Leistungsfähigkeit und der kardiorespiratorischen Funktion und wird nach dem Fick'schen Gesetz aus dem Produkt des Herzminutenvolumens (HMV) mit der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz ($a-v-D_{O_2}$) gebildet: $\dot{V}_{O_{2max}} = HMV_{max} \cdot a-v-D_{O_{2max}}$ ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$) (Gibbons et al., 2002; Wonisch, 2003). Dabei handelt es sich um die Menge Sauerstoff, die vom inhalierten Gas pro Zeiteinheit vom Organismus extrahiert wird (Wasserman, 2011; Wonisch, 2003). Zur besseren Vergleichbarkeit wird die maximale Sauerstoffaufnahme auf das Körpergewicht normiert. Aufgrund der Vielschichtigkeit der physiologischen Adaptationsvorgänge und der möglichen pathophysiologischen Veränderungen sind direkte Messungen valider als gängige Berechnungsmodelle der maximalen Sauerstoffaufnahme (V. F. Froelicher, Jr. & Lancaster, 1974; Myers et al., 1991; Wonisch, 2003). Die gemessene $\dot{V}_{O_{2max}}$ repräsentiert die höchste verstoffwechselbare Sauerstoffmenge und spiegelt die gemeinsame Endstrecke aller Sauerstoff austauschenden, transportierenden und utilisierenden Systeme wider (Scharhag-Rosenberger, 2013). Bei hochtrainierten Ausdauerathleten kann die $\dot{V}_{O_{2max}}$ bis zu $90 ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ betragen, bei Fußballprofis etwa um die $55 - 67 ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ und bei gesunden 30-jährigen Frauen und Männern etwa zwischen 35 und $50 ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ (Scharhag-Rosenberger, 2013). Herzinsuffiziente Patienten (NYHA I-III) und Brustkrebspatientinnen während bzw. unmittelbar nach Chemotherapie weisen mit einer $\dot{V}_{O_{2max}}$ zwischen 15 und $20 ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ eine stark reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme auf (Scharhag-Rosenberger, 2013). Grundsätzlich ist bei Frauen aufgrund ihrer physiologisch geringeren Muskelmasse die $\dot{V}_{O_{2max}}$ etwa 10 bis 15% niedriger als bei Männern gleichen Alters. Nach der Geburt nimmt die $\dot{V}_{O_{2max}}$ kontinuierlich zu und erreicht in der Mitte der 2. Lebensdekade ihr Maximum. Mit Überschreiten des 30. Lebensjahres sinkt die $\dot{V}_{O_{2max}}$ um etwa 8 bis 10% pro Dekade, abhängig vom jeweiligen körperlichen Aktivitätsstatus (Scharhag-Rosenberger, 2013).

Weitere Parameter für die Ausdauerleistungsfähigkeit sind spiroergometrisch bestimmte Atemschwellen. Anders als die $\dot{V}_{O_{2max}}$ spiegeln sie vornehmlich metabolische Prozesse wider und sind besonders für die Leistung über längere Ausdauerdistanzen relevant (Scharhag-Rosenberger, 2013). Die erste ventilatorische Schwelle („ventilatory threshold 1“ VT1 oder „anaerobic threshold“ AT) entspricht etwa dem ersten Laktatanstieg und liegt in der Regel bei Ausdauerleistungssportlern zwischen 60 und $70\% \dot{V}_{O_{2max}}$ und bei untrainierten Gesunden zwischen 45 und $60\% \dot{V}_{O_{2max}}$ (Scharhag-Rosenberger, 2013). Die zweite ventilatorische

Schwelle (VT2 oder „respiratory compensation point“ RCP) tritt in der Nähe der individuellen anaeroben Laktatschwelle auf und liegt bei Ausdauerleistungssportlern bei etwa 80 - 90% $\dot{V}_{O_{2max}}$ und bei untrainierten Gesunden zwischen 70 und 80% der $\dot{V}_{O_{2max}}$ (Scharhag-Rosenberger, 2013). Ventilatorische Schwellen bilden geringe Unterschiede in der Leistungsfähigkeit sensitiver ab als die $\dot{V}_{O_{2max}}$ (Scharhag-Rosenberger, 2013). Zusätzlich ermöglichen ventilatorische Schwellen eine Unterscheidung zwischen aeroben und anaeroben Trainingsbereichen, was mit der Möglichkeit einer wesentlich präziseren Trainingssteuerung verbunden ist (T. Meyer, Lucia, Earnest, & Kindermann, 2005; Scharhag-Rosenberger, 2013). Aufgrund der großen Anzahl an Schwellenkonzepten und der noch fehlenden internationalen Einheitlichkeit, hat sich die AG-Spiroergometrie in Deutschland in einem Positionspapier für eine sinnvolle und pragmatische Herangehensweise an die Schwellenkonzepte geäußert, die eine bessere Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse ermöglicht (Westhoff, 2012).

3.5.2 Nichtinvasive Herzzeitvolumenbestimmung mittels Inertgas

Die $\dot{V}_{O_{2max}}$ diene bisher als objektiver, aussagekräftiger und prognostischer Parameter für die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit und gilt nach wie vor als ein Hauptkriterium für eine bevorstehende Herztransplantation (Costanzo et al., 1995; Lang, Karlin, Haythe, Lim, & Mancini, 2009; Mancini et al., 1991; Szlachcic, Massie, Kramer, Topic, & Tubau, 1985). So wird die $\dot{V}_{O_{2max}}$ als indirektes Maß für das Herzzeitvolumen (HZV) betrachtet und gilt als Indikator der kardialen Reserven und als ein Parameter zur Beurteilung der Herzinsuffizienz (Meiler, Ashton, Moeschberger, Unverferth, & Leier, 1987). Eine prognostische Unschärfe ergibt sich aus der multifaktoriellen Zusammensetzung der spiroergometrisch gemessenen $\dot{V}_{O_{2max}}$ wie beispielsweise dem Trainingszustand, der Patientenmotivation, der Körperzusammensetzung, dem Alter und dem Geschlecht (Lang et al., 2009). Eine Möglichkeit zur Herzzeitvolumenbestimmung (HZV) ist die Thermodilutionsmethode mithilfe der invasiven Rechtsherzkatheteruntersuchung nach Swan-Ganz (Chomsky et al., 1996). Dieser methodische Goldstandard ermöglicht die direkte Messung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz (a-v- D_{O_2}) durch die Entnahme von gemischt-venösem Blut aus der Pulmonalarterie und der Entnahme von arteriellem Kapillarblut (K. Meyer, 2015). Nachteilig an dieser Methodik ist das für den Patienten bestehende Risiko einer Komplikation und die mit dem Eingriff verbundenen Kosten (Lang et al., 2009). In der jüngeren Vergangenheit hat sich eine Reihe von nichtinvasiven Methoden für die Bestimmung des HZV etabliert. Eine sicherere, nichtinvasive und kostengünstigere Alternative mit vergleichbaren Ergebnissen zur Bestimmung des HZV bietet die Inertgas-Rückatmungsmethode (Innocor®). Diese Methode

ermöglicht sowohl in Ruhe- als auch unter Belastungsbedingungen eine Messung des pulmonalen Blutflusses. Studien belegen darüber hinaus die objektive und reproduzierbare Messung des HZV bei gesunden wie auch herz- und lungenkranken Patienten (Agostoni et al., 2005; Lang et al., 2009; W. T. Lee, Brown, Peacock, & Johnson, 2011; Saur et al., 2010). Grundprinzip dieser Rückatmungs-Methode ist das indirekte Fick'sche Prinzip, jedoch wird als Indikator-Substanz statt Sauerstoff das blutlösliche Lachgas (N_2O) verwendet (K. Meyer, 2015). Dabei inhaliert die zu untersuchende Person aus einem geschlossenen System in Ruhe oder unter Belastung ein spezielles Gasgemisch, bestehend aus 90% Raumluft, 9,4% Sauerstoff, 0,5% Lachgas und 0,1% blutunlöslichem, Schwefelhexafluorid (SF_6) (K. Meyer, 2015). Der Vorteil dieses Systems ist die Unabhängigkeit vom Hämoglobinwert und dass keines der beiden Gase (N_2O , SF_6) chemische Verbindungen mit dem Organismus eingeht (K. Meyer, 2015). Die endexpiratorischen Gaskonzentrationen der entsprechenden Gase werden mittels einer hoch sensitiven und präzisen fotoakustischen Spektroskopie ermittelt (K. Meyer, 2015). Die durch den pulmonalen Blutstrom verursachte Lachgasverdünnung macht durch den Bunsen-Löslichkeitskoeffizienten eine direkte Messung des pulmonalen Blutflusses in Liter pro Minute möglich (K. Meyer, 2015). Dies lässt ein direktes Monitoring der Herzfunktion in Ruhe und unter Belastung zu. Folglich kann eine differenzialdiagnostische Unterscheidung zwischen pulmonaler, kardialer und muskulärer Limitierung vorgenommen werden (Lang et al., 2009). Die Inertgas-Rückatmungsmethode ist somit eine sinnvolle Ergänzung zur konventionellen Spiroergometrie, die die diagnostische Treffsicherheit der konventionellen Spiroergometrie bei der Abklärung von belastungsinduzierter Dyspnoe erhöht.

3.5.3 Die indirekte Kalorimetrie

Mithilfe der indirekten Kalorimetrie werden spiroergometrisch der Energieumsatz und Substratverbrauch bestimmt (Scharhag-Rosenberger, 2013). Anhand von Sauerstoffverbrauch und respiratorischem Quotienten (RER) kann der Energieumsatz sowie das Verhältnis von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel abgeschätzt werden (Scharhag-Rosenberger, 2013). Grundlage dafür ist das biochemische Umsetzungsverhältnis der Energiesubstrate unter Sauerstoffverbrauch und die Umwandlung in Kohlendioxid, Wärme und mechanische Energie. Der Eiweißstoffwechsel kann bei dieser Methode vernachlässigt werden, da dieser unter Belastung sehr gering (<1%) ist (Scharhag-Rosenberger, 2013). Das gilt jedoch nicht bei alimentärer Kohlenhydratverarmung und langen Hungerphasen. Um den tatsächlichen Energieverbrauch und dessen Substratumsatz anhand der Atemgase zu

berechnen, stehen verschiedene Tabellen und Formeln zur Verfügung (Scharhag-Rosenberger, 2013). Alle Formeln setzen jedoch voraus, dass die Atemgase allein die Zellatmung widerspiegeln, was allerdings bei hohen Belastungen nicht der Realität entspricht. Bei höheren Belastungsintensitäten entsteht aufgrund der Bikarbonatpufferung des anfallenden Laktats zusätzliches CO_2 , welches zu einem nicht-metabolisch erhöhten RER und damit konsekutiv zu einer Unterschätzung des Fettstoffwechsels führt (Scharhag-Rosenberger, 2013). Die Bestimmung des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels mittels indirekter Kalorimetrie ist daher bei Belastungsintensitäten bis zur VT1 mit einem geringen Fehler behaftet und sollte aufgrund des zusätzlich anfallenden CO_2 aus der Bikarbonatpufferung nur bis maximal 75% der $\dot{V}_{\text{O}_{2\text{max}}}$ angewendet werden (Jeukendrup & Wallis, 2005; Scharhag-Rosenberger, 2013). Bei größeren Belastungsintensitäten kann der Energieumsatz mithilfe des mittleren kalorischen Äquivalents ($4,85 \text{ kcal} \cdot \text{lO}_2^{-1}$) auch ohne Berücksichtigung des Substratumsatzes abgeschätzt werden (Scharhag-Rosenberger, 2013). Aufgrund der Daten des individuellen Stoffwechselprofils und der kardio-metabolischen Reaktion auf Belastung ist es möglich, bei Bedarf eine Optimierung der Leistungsfähigkeit des Organismus anzustreben, ohne eine nachteilige Stressreaktion durch Übertraining auszulösen (Aspenes et al., 2011; de Borja et al., 2014).

Der routinemäßige Einsatz der Spiroergometrie in der präventivmedizinischen Diagnostik bietet somit neben der Erfassung der maximalen Leistungsfähigkeit auch die Möglichkeit, ventilatorische und kardiozirkulatorische Anpassungsreaktionen als weitere kardiovaskuläre Hauptdeterminanten des Organismus zu analysieren und eine solide Datengrundlage für eine Gesundheitsberatung zu schaffen (Beere, Russell, Morey, Kitzman, & Higginbotham, 1999; Booth, Laye, & Roberts, 2011; O. Charansonney, 2012; O. L. Charansonney, 2011; Hawkins & Wiswell, 2003; Ogawa et al., 1992)

4 Das Ganze ist mehr als die Summe aller Teile

Für den Anstieg der Lebenserwartung im vergangenen Jahrhundert wird das komplexe Zusammenspiel von steigendem Wohlstand, gesunder Ernährung, humanen Arbeitsbedingungen mit zunehmend geringerem körperlichen Verschleiß, verbesserter Hygiene, sozialer Fürsorge und medizinischer Versorgung verantwortlich gemacht (Jackson, 2002). Die Zahlen der akuten und infektiösen Erkrankungen sanken stetig und mittlerweile dominieren in den Industrienationen die chronischen und degenerativen Leiden (*Global Health and Aging*, 2015). In den nächsten 10 bis 15 Jahren werden laut dem National Institute of Aging erstmals mehr Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen, Krebs und Diabetes mellitus sterben, als an Infektionen oder parasitären Erkrankungen (*Global Health and Aging*, 2015). Der zentrale medizinische Auftrag wird sich von der Behandlung akuter zur Vorbeugung chronischer Erkrankungen verlagern müssen, wenn der globalen und nationalen Krankheitsentwicklung suffizient begegnet werden soll.

Präventivmedizinische Herangehensweisen per se sind weitaus komplexer als eine klassische ärztliche Konsultation und Behandlung bezüglich bestehender Erkrankungen. Grund dafür sind die benötigten fundierten physiologischen, pathophysiologischen und epidemiologischen Kenntnisse und die oft fehlenden akuten Beschwerden. Ein gezieltes Fragen nach Leitsymptomen zur Diagnosefindung entfällt somit gänzlich. Konkrete präventivmedizinische Beratungen sollten sich zudem auf umfassende Gesundheitsdaten der jeweiligen Person stützen, da mögliche Handlungsempfehlungen in bestimmten Fällen mit weitreichenden Folgen für den Betroffenen verbunden sind. Problematisch in diesem Zusammenhang ist, dass der Großteil der im klinischen Alltag routinemäßig eingesetzten konventionellen medizinischen Untersuchungsmethoden für die Diagnosestellung manifester Erkrankungen entwickelt worden sind und sich kaum für die Beurteilung der kardiovaskulären Gesundheit eignen. Zusätzlich bietet die Struktur des deutschen Gesundheitssystems, welches primär auf das Behandeln akuter Erkrankungen ausgerichtet ist, kaum Spielraum für die so dringend benötigten präventivmedizinischen Herangehensweisen, allem voran die Ermittlung des aktuellen kardiovaskulären Gesundheitszustandes. Durch die kontinuierlich steigende evidente Datenlage von Gesundheitsberatungen, Früherkennungsuntersuchungen, rechtzeitiger medizinischer Intervention und die belegte Wirksamkeit von früh eingeleiteten Lebensstiländerungen wird die präventive Medizin wohl zukünftig mehr denn je fester Bestandteil der Arztkonsultation werden (Gandjour, 2016). Ziel einer nachhaltigen Medizin ist das Erreichen einer optimalen

körperlichen Funktionalität, einer medikamentösen Unabhängigkeit als Produkt einer möglichst hohen Lebensqualität in jedem Alter (T. R. Pedersen, 2016; N. P. Shah et al., 2016; T. Shimizu, Bouchard, & Mavriplis, 2016; Szilagyi et al., 2002). In Zeiten zunehmender Ressourcenknappheit sollte es deshalb zum Überdenken des im Sozialgesetzbuch V verankerten Wirtschaftlichkeitsgebotes (§12 SGB V) kommen. Denn gesunde erwerbstätige Bundesbürger sind die Stützen eines jeden tragfähigen, nachhaltigen und zukunftsfähigen Gesundheitssystems. Anders als es bisher der Fall ist, sollte der Schwerpunkt des Gesundheitssystems deshalb vielmehr auf die Gesunderhaltung als auf die Behandlung von akuten Erkrankungen verlagert werden. Denn nur durch die vermehrte Thematisierung und Etablierung nachhaltiger gesundheitspolitischer wie auch ärztlicher Herangehensweisen mit einem Fokus auf Gesundheit und frühes Detektieren von subklinischen pathologischen Veränderungen ist es möglich, rechtzeitig konkrete Handlungsmaßnahmen zu ergreifen und entscheidend in die pathophysiologischen Entstehungsmechanismen von Erkrankungen einzugreifen. Deshalb bedarf das bisherige Verständnis und das im Gesundheitssystem vorherrschende Gebot wirtschaftlich, ausreichend, notwendig und zweckmäßig zu handeln, in diesem Zusammenhang der kritischen Hinterfragung. Erkrankungsbedingte Behandlungen sind oftmals, aufwändiger und kostspieliger als deren Vorbeugung. Die momentan vorherrschende Passivität und eine verspätete, also erst bei klinischer Manifestation eingeleitete notwendige Behandlung sind im Kontext der wissenschaftlich gesicherten Möglichkeit Krankheiten zu verhindern, kurzsichtig und wirtschaftlich der ungünstigere Weg. Eine in diesem Zusammenhang begrüßenswerte erste relevante Maßnahme zur Stärkung einer nachhaltigen Medizin ist das am 18.06.2015 vom Deutschen Bundestag verabschiedete Gesetz zur Stärkung der Gesundheitsförderung und der Prävention (Präventionsgesetz – PräVG) (Gesundheit, 2015). Dieser Gesetzentwurf beinhaltet unter anderem eine engere Zusammenarbeit der Akteure in der Prävention und Gesundheitsförderung. So sollen neben der gesetzlichen Krankenversicherung auch die gesetzliche Rentenversicherung und die gesetzliche Unfallversicherung, die Soziale Pflegeversicherung und auch die Unternehmen der privaten Krankenversicherung eingebunden werden (Gesundheit, 2015). Ziele sind neben einer verstärkten Impfprävention eine Weiterentwicklung von Früherkennungsuntersuchungen und die Bereitstellung von finanziellen Mitteln für gezielte Präventionsstrategien. Zudem sollen Ärztinnen und Ärzte die Möglichkeit erhalten, Präventionsempfehlungen abzugeben, relevante Maßnahmen einzuleiten und damit zum Erhalt und zur Verbesserung der Gesundheit ihrer Patienten beizutragen (Gesundheit, 2015). Um dieser Forderung angemessen gerecht zu werden, ist ein effizientes und ausgereiftes präventivmedizinisches Konzept für die Erhebung des individuellen Gesundheitsprofils unerlässlich. Durch sensitive, evidenzbasierte und

standardisierte Anamneseerhebungen und objektive, reproduzierbare Untersuchungsmethoden der Körperphysiologie bei gleichzeitiger Schonung der Ressourcen, ist dies in ausreichendem Maße realisierbar. Die hier vorgestellte Kombination von präventivmedizinischen Untersuchungen soll dazu beitragen, die gesundheitliche Eigenverantwortung der Klienten zu stärken, indem es die individuelle kardiovaskuläre Gesundheit quantifiziert, bisherige Auswirkungen von Risikofaktoren anhand von aussagekräftigen Daten veranschaulicht und Frühstadien von kardiovaskulären Beeinträchtigungen detektiert. Auf Basis dieser Datengrundlage bietet sich die Möglichkeit, konkrete individuelle gesundheitsfördernde oder gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Der Ablauf eines solchen präventivmedizinischen Untersuchungskomplexes könnte folgendermaßen aussehen (Abb. 27).

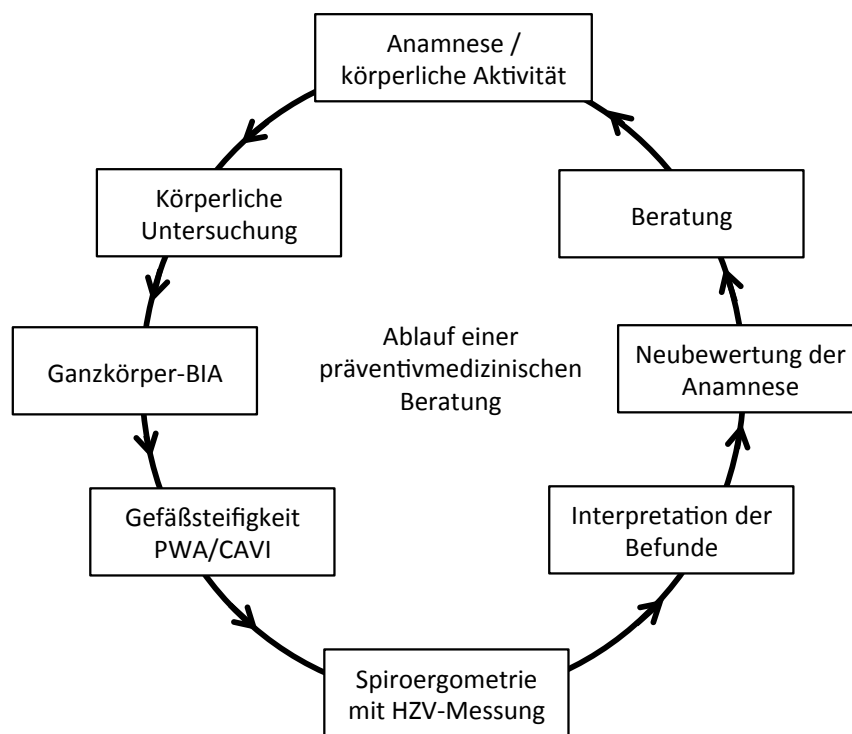


Abb. 27: Ablauf einer kardiovaskulären Gesundheitsuntersuchung

Die klassische Anamnese und die körperliche Untersuchung sind obligater Bestandteil der meisten Arztkonsultationen. Darüberhinaus bietet die objektive Erfassung der körperlichen Aktivität mithilfe validierter und tragbarer Aufzeichnungsgeräte eine Möglichkeit, die alltägliche Aktivität zu quantifizieren. Mittels einer multisegmentalen multifrequenten Bioimpedanzanalyse ist es möglich, sehr exakt das aktuelle Verhältnis zwischen aktiver Muskelmasse und viszeralen Fettgewebe darzustellen. Unter Einbeziehung der Pulswellenanalyse (PWA) und des Cardio-ankle vascular Index (CAVI) ist es möglich, die

Gefäßsteifigkeit zu untersuchen und wichtige Informationen über den aktuellen Zustand des arteriellen Gefäßsystems zu ermitteln. Die objektive Leistungsbeurteilung mittels moderner Spiroergometriesysteme lässt weitere differenzierte Rückschlüsse auf die muskulo-kardio-pulmonalen Wechselwirkungen zu und ermöglicht die Einschätzung der Leistungsfähigkeit. Eine anschließende Gesamtinterpretation der erhobenen Untersuchungsergebnisse führt zwangsläufig zu einer Neubewertung der bisherigen Anamnese und der körperlichen Untersuchung mit der Ausarbeitung entsprechender gesundheitsfördernder und/oder therapeutischer Maßnahmen.

Durch die Reproduzierbarkeit ist eine Überprüfung der erfolgten therapeutischen Interventionen nach einem gewählten Zeitintervall sinnvoll und sollte genutzt werden, um den Gesundheitszustand zu überprüfen und gegebenenfalls die getroffenen Maßnahmen weiter zu optimieren. Der Zusatznutzen des vorgestellten Untersuchungskonzeptes liegt in der globalen, sensitiven und realitätsnahen Abbildung des aktuellen kardiovaskulären Gesundheitszustandes der untersuchten Person bei einer maximalen Objektivität und Reproduzierbarkeit mit gleichzeitig minimalem Ressourceneinsatz. Zudem ist jede Untersuchung für sich genommen wissenschaftlich gesichert, komplikationsarm und im klinischen und ambulanten Betrieb bereits etabliert. Hinzu kommt der synergetische Informationseffekt durch die ausgewählte Kombination der einzelnen Untersuchungsmethoden und die Erfassung der kardiovaskulären Endstrecken. Erwähnenswert und nicht zu unterschätzen ist in diesem Zusammenhang die oftmals in der Praxis beobachtete Affinität der Patienten zu medizinisch diagnostischen Gerätschaften, deren graphische Darstellungen oftmals eine förderliche Adhärenzsteigerung bezüglich therapeutischer Interventionen nach sich zieht. Die Kunst in der präventivmedizinischen Beratung ist es, hoch komplexe Systeme und Verhältnisse in für Laien verständliche Worte und Darstellungen umzusetzen und konkrete, angemessene interdisziplinäre Handlungsanweisungen zu geben. Anders als die im Gesundheitssystem übliche Abgabe der Eigenverantwortung in die Hände von Versicherungsunternehmen und Therapeuten, hat das hier vorgestellte Konzept als primäres Ziel das gesundheitliche Bewusstsein des Klienten zu stärken und in den Vordergrund zu stellen. Nachhaltiges ärztliches Handeln soll dem Klienten weniger punktuell kurativ als mehr kontinuierlich, lebenslang gesunderhaltend und partnerschaftlich beratend zur Seite stehen.

5 Mögliche Anwendungsgebiete

Ziel dieses präventivmedizinischen Gesundheitskonzeptes ist neben der Erfassung der Herz-Kreislaufgesundheit, den Klienten für seine eigene kardiovaskuläre Gesundheit zu sensibilisieren und ihm seine Rolle als Moderator seiner Gesundheit klar zu machen. Dieses Vorgehen ist auch im Sinne des Gesetzgebers. Im Sozialgesetzbuch (SGB), Fünftes Buch (V) § 1 Solidarität und Eigenverantwortung heißt es dazu: *„Die Krankenversicherung als Solidargemeinschaft hat die Aufgabe, die Gesundheit der Versicherten zu erhalten, wiederherzustellen oder ihren Gesundheitszustand zu bessern. Das umfasst auch die Förderung der gesundheitlichen Eigenkompetenz und Eigenverantwortung der Versicherten. Die Versicherten sind für ihre Gesundheit mitverantwortlich; sie sollen durch eine gesundheitsbewußte Lebensführung, durch frühzeitige Beteiligung an gesundheitlichen Vorsorgemaßnahmen sowie durch aktive Mitwirkung an Krankenbehandlung und Rehabilitation dazu beitragen, den Eintritt von Krankheit und Behinderung zu vermeiden oder ihre Folgen zu überwinden. Die Krankenkassen haben den Versicherten dabei durch Aufklärung, Beratung und Leistungen zu helfen und auf gesunde Lebensverhältnisse hinzuwirken“* (SGB, 1988). Hierbei ist hervorzuheben, dass die ärztliche Kompetenz und Untersuchung der kardiovaskulären Hauptdeterminanten eine erheblich umfassendere Möglichkeit bietet, als dies den Krankenkassen jemals möglich wäre. Grundsätzlich eignet sich das hier vorgestellte kardiovaskuläre Untersuchungskonzept ohne wesentliche Einschränkungen für alle Personen über 18 Jahre unabhängig vom Geschlecht und sollte allen zugänglich sein. Die angebotenen Untersuchungen können von jedem Arzt oder Ärztin mit entsprechender präventivmedizinischer Qualifikation und/oder Expertise durchgeführt werden. Darüber hinaus bietet die arbeitsmedizinische Tätigkeit eine weitere Möglichkeit, diese Untersuchungen im Rahmen der erweiterten arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen dem Klienten anzubieten. Ebenso denkbar wären spezialisierte präventivmedizinische Beratungszentren, die ähnlich dem Technischen Überwachungsverein (TÜV) agieren.

Unabhängig vom Durchführungssetting bedarf es angesichts der epidemiologischen Krankheitsentwicklungen einer zeitnahen Einführung präventivmedizinischer kardiovaskulär-diagnostischer Methoden und der frühen patientenorientierten Sensibilisierung für die gesundheitliche Eigenverantwortung. Gesundheit ist erfahrungsgemäß für viele Klienten erst dann ein Thema, wenn erstmals eine offensichtliche Beeinträchtigungen vorliegt und die Lebensqualität oder Selbstbestimmung darunter leidet. Körperliche Beeinträchtigung liegen

jedoch oftmals dann erst vor, wenn die körpereigenen Kompensationsmechanismen erschöpft sind. Trotz der wirtschaftlich lukrativeren kurativen Medizin, sollte es vermehrte Bestrebungen geben im Sinne der Primärprävention tätig zu werden und eine nachhaltige Gesundheitsförderung zu etablieren. Medizin sollte weniger als eine erfolgreiche Therapie verstanden werden, sondern vielmehr als eine gezielte subtile, vom Menschen kaum wahrnehmbare Intention, die körpereigenen Kompensationsmechanismen zu analysieren, zu erhalten, regenerieren und aufzubauen.

6 Fazit

Es gibt bisher kein einheitliches präventivmedizinisches Vorgehen bei der Evaluation der kardiovaskulären Gesundheit. Körperliche Aktivität, Körperzusammensetzung, Gefäßsteifigkeit und die maximale Leistungsfähigkeit sind gemeinsame Endstrecken vieler einzelner biochemischer und anatomisch-struktureller Komponenten, die dazu beitragen können die funktionelle kardiovaskuläre Gesundheit besser einschätzen zu können. Globale Funktionsparameter erweisen sich zunehmend hilfreich in einem komplexen kardiovaskulären System mit multiplen Variablen. Die aktuelle internationale Datenlage spricht den vorgestellten Hauptdeterminanten eine maßgebliche Rolle in der pathophysiologischen Genese kardiovaskulärer Erkrankungen zu. Eine vermehrte Einbeziehung der hier vorgestellten globalen kardiovaskulären Funktionsparameter sowohl in der klinischen Routine als auch in der Prävention birgt das Potential den individuellen Gesundheitszustand ganzheitlicher zu erfassen. Der technologische Fortschritt ermöglicht mittlerweile eine kosteneffiziente und sichere Ermittlung dieser Parameter. Die routinemäßige Erhebung dieser Hauptdeterminanten könnte als Datengrundlage für ein evidenzbasiertes präventivmedizinisches Vorgehen dienen. Dabei ist das hier vorgestellte Konzept in der Primär-, Sekundär-, Tertiär- als auch in der Quartärprävention einsetzbar. Die Untersuchung der Hauptdeterminanten und die entsprechende Vermittlung der medizinischen Zusammenhänge könnte eine wesentliche Voraussetzung für ein möglichst gezieltes präventives als auch therapeutisches Vorgehen im Kontext der kardiovaskulären Erkrankungen bilden. Globale Funktionsparameter und deren medizinische Bedeutung könnten ein besseres salutogenetisches Gesundheitsverständnis sowohl auf Seiten der Therapeuten als auch auf Seiten der Klienten bilden. Das gemeinschaftliche Ziel ist es dabei die körpereigenen Ressourcen zu analysieren, zu stärken und damit die Lebensqualität und Selbstbestimmung fördern. Darüber hinaus bieten präventivmedizinische Ansätze und Konzepte die Möglichkeit der bedenklichen epidemiologischen Krankheitsentwicklungen langfristig effektiv entgegenzuwirken.

7 Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen spielen eine immer dominanter werdende Rolle als Ursachen von Morbidität und Mortalität. Endotheliale Dysfunktion, Arteriosklerose und ischämische Herzerkrankungen sind unangefochten die häufigsten Todesursachen in hochentwickelten Ländern. Die Krankheitslast kardiovaskulärer Erkrankungen wird durch die globale Zunahme von Risikofaktoren wie Übergewicht, metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 in Zukunft wohl weiter steigen. Keines der in der heutigen Form existierenden Gesundheitssysteme ist den gesundheitlichen Folgen dieser bedenklichen epidemiologischen Entwicklung gewachsen, ohne dafür beträchtliche Einschnitte in Qualität oder Quantität hinnehmen zu müssen.

Präventivmedizinische Strategien haben im Vergleich zur Akutmedizin bisher eine wesentlich geringere Aufmerksamkeit erfahren. Aufgrund der weiterhin steigenden Krankheitslast werden gerade präventivmedizinische Strategien immer wichtiger. Die Ermittlung der individuellen kardiovaskulären Gesundheit beinhalten neben einer Untersuchung wichtiger physiologischer Kernsysteme, einen besonderen Fokus auf die Stärkung der gesundheitlichen Eigenverantwortung durch Vermittlung entsprechender medizinischer Zusammenhänge. Dies kann durch geeignete und prognostisch wertvolle Untersuchungsmethoden und laienverständliche Interpretationen der komplexen kardiovaskulären Zusammenhänge realisiert werden. Mithilfe eines besseren Verständnisses für die eigene kardiovaskuläre Gesundheit und gezielter konkreter Hilfestellungen von ärztlicher Seite, können grundlegende Strukturen für einen achtsameren Umgang mit der eigenen Gesundheit geschaffen werden. Alltägliche körperliche Aktivität, Körperzusammensetzung, Gefäßsteifigkeit und die maximale Leistungsfähigkeit bilden aktuellen Studien zufolge vier relativ einfach zu erhebend Hauptdeterminanten kardiovaskulärer Gesundheit mit großer prädiktiver Vorhersagekraft für kardiovaskulärer Ereignisse. Die Einordnung der Untersuchungsbefunde unter Berücksichtigung altersentsprechender Referenzdaten bietet zusätzlich die Möglichkeit, chronologisches und biologisches Alter zu differenzieren. Darüber hinaus könnte das hier vorgestellte Untersuchungskonzept ebenso dafür eingesetzt werden, die Effektivität von zuvor eingeleiteten therapeutischen Strategien zu überprüfen und eine Übermedikation zu vermeiden. Ein stärkerer Fokus auf nachhaltige kardiovaskuläre präventivmedizinische Strategien birgt das Potential Morbidität und Mortalität zu Reduzieren und die Lebensqualität und Selbstbestimmung der Klienten zu steigern.

8 Abstract

Nowadays endothelial dysfunction, arteriosclerosis and ischaemic heart disease depict major issues in most developed countries. Chronic diseases cause an increasing number of deaths worldwide. Responsible for approximately 30% of all deaths, this number is shocking despite the knowledge that these lives could be saved in a realistic point of view. However, disturbing global tendencies and the increase in epidemic overweight, obesity, glucose intolerance and diabetes mellitus type 2 seem to amplify cardiovascular diseases and deaths. No existing medical care system could ever sufficiently match these emergent burdens of global chronic diseases if these tendencies will continue to grow. Due to fatal epidemiological changes general practitioners will not only have to treat more diseases of elderly people, but also be the first contact person for enquiries about their health concerning the cardiovascular systems of younger and older generations. Strengthening prevention concerning cardiovascular diseases is probably the most efficient and only way to escape the vicious circle of pathophysiological processes.

To implement cardiovascular prevention it is essential to focus on cardiovascular health rather than on cardiovascular disease. In order to master this challenge sufficiently a deliberate concept of preventive examinations for cardiovascular health is required to quantify cardiovascular wellness and sharpen the awareness of one's health. Therefore, it is to establish precise, predictive and cost-efficient examination methods to quantify cardiovascular health and subclinical changes at early stages of a disease. Broader acceptance of the preventive potential and the use of modern technological advances could therefore be a powerful instrument to solve the growing global problem of chronic diseases.

In this context the routine evaluation of daily physical activity, body composition, arterial stiffness and the maximum physical performance could be a starting point for a preventive diagnostic approach. They can serve as future parameters reflecting health, detecting subclinical diseases and encouraging people's responsibility for their own health. Detailed information about the major cardiovascular parameters opens specific and efficient course of action to create multiple strategies for gaining or rehabilitating cardiovascular wellbeing.

Literaturverzeichnis

- Aggoun, Y., Bonnet, D., Sidi, D., Girardet, J. P., Brucker, E., Polak, M., . . . Levy, B. I. (2000). Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(9), 2070-2075.
- Agostoni, P., Cattadori, G., Apostolo, A., Contini, M., Palermo, P., Marenzi, G., & Wasserman, K. (2005). Noninvasive measurement of cardiac output during exercise by inert gas rebreathing technique: a new tool for heart failure evaluation. *J Am Coll Cardiol*, 46(9), 1779-1781. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.005
- Ahima, R. S., & Flier, J. S. (2000). Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*, 11(8), 327-332.
- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Herrmann, S. D., Meckes, N., Bassett, D. R., Jr., Tudor-Locke, C., . . . Leon, A. S. (2011). 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*, 43(8), 1575-1581. doi: 10.1249/MSS.0b013e31821ece12
- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Leon, A. S., Jacobs, D. R., Jr., Montoye, H. J., Sallis, J. F., & Paffenbarger, R. S., Jr. (1993). Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*, 25(1), 71-80.
- Aird, W. C. (2002). Endothelial cell dynamics and complexity theory. *Crit Care Med*, 30(5 Suppl), S180-185.
- Albert W. Taylor, M. J. J. (2008). *Physiology of Exercise and Healthy Aging*: human kinetics.
- Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, 366(9491), 1059-1062. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67402-8
- Anderson, T. J., Gerhard, M. D., Meredith, I. T., Charbonneau, F., Delagrang, D., Creager, M. A., . . . Ganz, P. (1995). Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 75(6), 71b-74b.

- Antunes, B. M., Cayres, S. U., Lira, F. S., & Fernandes, R. A. (2016). Arterial Thickness and Immunometabolism: The Mediating role of Chronic Exercise. *Curr Cardiol Rev*, 12(1), 47-51.
- Arem, H., Moore, S. C., Patel, A., Hartge, P., Berrington de Gonzalez, A., Visvanathan, K., . . . Matthews, C. E. (2015). Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med*, 175(6), 959-967. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0533
- Ariza-Sole, A., Salazar-Mendiguchia, J., Lorente, V., Sanchez-Salado, J. C., Ferreiro, J. L., Romaguera, R., . . . Cequier, A. (2015). Body mass index and acute coronary syndromes: paradox or confusion? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 4(2), 158-164. doi: 10.1177/2048872614534080
- Armstrong, M. E., Green, J., Reeves, G. K., Beral, V., & Cairns, B. J. (2015). Frequent physical activity may not reduce vascular disease risk as much as moderate activity: large prospective study of women in the United Kingdom. *Circulation*, 131(8), 721-729. doi: 10.1161/circulationaha.114.010296
- Aspenes, S. T., Nilsen, T. I., Skaug, E. A., Bertheussen, G. F., Ellingsen, O., Vatten, L., & Wisloff, U. (2011). Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc*, 43(8), 1465-1473. doi: 10.1249/MSS.0b013e31820ca81c
- Austin, M. A., Breslow, J. L., Hennekens, C. H., Buring, J. E., Willett, W. C., & Krauss, R. M. (1988). Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *Jama*, 260(13), 1917-1921.
- Austin, M. A., King, M. C., Vranizan, K. M., & Krauss, R. M. (1990). Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*, 82(2), 495-506.
- Bastien, M., Poirier, P., Lemieux, I., & Despres, J. P. (2014). Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 56(4), 369-381. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.016
- Baulmann, J., Homsy, R., Un, S., Vetter, H., Dusing, R., & Mengden, T. (2004). [Arterial stiffness in arterial hypertension. A new risk factor for left ventricular hypertrophy and

- cardiac insufficiency?]. *Dtsch Med Wochenschr*, 129(9), 447-452. doi: 10.1055/s-2004-820067
- Baulmann, J., Nürnberger, J., Slany, J., Schmieder, R., Schmidt-Trucksäss, A., Baumgart, D., . . . Weber, T. (2010). Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse Positionspapier zu Grundlagen, Methodik, Beeinflussbarkeit und Ergebnisinterpretation. *Deutsche Medizinische Wochenschrift Thieme Verlag*(135. Jahrgang).
- Bays, H. E. (2011). Adiposopathy is "sick fat" a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*, 57(25), 2461-2473. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.038
- Beere, P. A., Russell, S. D., Morey, M. C., Kitzman, D. W., & Higginbotham, M. B. (1999). Aerobic exercise training can reverse age-related peripheral circulatory changes in healthy older men. *Circulation*, 100(10), 1085-1094.
- Bell, K. E., von Allmen, M. T., Devries, M. C., & Phillips, S. M. (2016). Muscle Disuse as a Pivotal Problem in Sarcopenia-related Muscle Loss and Dysfunction. *J Frailty Aging*, 5(1), 33-41. doi: 10.14283/jfa.2016.78
- Benetos, A., Topouchian, J., Ricard, S., Gautier, S., Bonnardeaux, A., Asmar, R., . . . Cambien, F. (1995). Influence of angiotensin II type 1 receptor polymorphism on aortic stiffness in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*, 26(1), 44-47.
- BfR. (2004). Nutzen und Risiken der Jodprophylaxe in Deutschland (pp. 22).
- Bjornstad, P., Truong, U., Dorosz, J. L., Cree-Green, M., Baumgartner, A., Coe, G., . . . Nadeau, K. J. (2016). Cardiopulmonary Dysfunction and Adiponectin in Adolescents With Type 2 Diabetes. *J Am Heart Assoc*, 5(3). doi: 10.1161/jaha.115.002804
- Blair, S. N., Kohl, H. W., 3rd, Barlow, C. E., Paffenbarger, R. S., Jr., Gibbons, L. W., & Macera, C. A. (1995). Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *Jama*, 273(14), 1093-1098.
- Bokuda, K., Ichihara, A., Sakoda, M., Mito, A., Kinouchi, K., & Itoh, H. (2010). Blood pressure-independent effect of candesartan on cardio-ankle vascular index in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Vasc Health Risk Manag*, 6, 571-578.
- Bonetti, P. O., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2003). Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23(2), 168-175.

- Booth, F. W., Laye, M. J., & Roberts, M. D. (2011). Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. *J Appl Physiol* (1985), 111(5), 1497-1504. doi: 10.1152/japplphysiol.00420.2011
- Boutouyrie, P., Tropeano, A. I., Asmar, R., Gautier, I., Benetos, A., Lacolley, P., & Laurent, S. (2002). Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*, 39(1), 10-15.
- Butte, N. F., Ekelund, U., & Westerterp, K. R. (2012). Assessing physical activity using wearable monitors: measures of physical activity. *Med Sci Sports Exerc*, 44(1 Suppl 1), S5-12. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182399c0e
- Casaburi, R. (2007). Activity monitoring in assessing activities of daily living. *Copd*, 4(3), 251-255. doi: 10.1080/15412550701480158
- Castro, J. M., Garcia-Espinosa, V., Curcio, S., Arana, M., Chiesa, P., Giachetto, G., . . . Bia, D. (2016). Childhood Obesity Associates Haemodynamic and Vascular Changes That Result in Increased Central Aortic Pressure with Augmented Incident and Reflected Wave Components, without Changes in Peripheral Amplification. *Int J Vasc Med*, 2016, 3129304. doi: 10.1155/2016/3129304
- Chang, J. A., & Froelicher, V. F. (1994). Clinical and exercise test markers of prognosis in patients with stable coronary artery disease. *Curr Probl Cardiol*, 19(9), 533-587.
- Charansonney, O. (2012). [Physical activity and aging: opposing physiologic effects]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 61(5), 365-369. doi: 10.1016/j.ancard.2012.08.034
- Charansonney, O. L. (2011). Physical activity and aging: a life-long story. *Discov Med*, 12(64), 177-185.
- Choi, S. Y., Oh, B. H., Bae Park, J., Choi, D. J., Rhee, M. Y., & Park, S. (2013). Age-associated increase in arterial stiffness measured according to the cardio-ankle vascular index without blood pressure changes in healthy adults. *J Atheroscler Thromb*, 20(12), 911-923.
- Choi, S. Y., Park, H. E., Seo, H., Kim, M., Cho, S. H., & Oh, B. H. (2013). Arterial stiffness using cardio-ankle vascular index reflects cerebral small vessel disease in healthy young and middle aged subjects. *J Atheroscler Thromb*, 20(2), 178-185.

- Chomsky, D. B., Lang, C. C., Rayos, G. H., Shyr, Y., Yeoh, T. K., Pierson, R. N., 3rd, . . . Wilson, J. R. (1996). Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation*, 94(12), 3176-3183.
- Contri, D., & Wolf, D. (1977). [Pathogenetic aspects of glomerular nephropathies caused by immune complexes and anti-glomerular basement membrane antibodies]. *Pathologica*, 69(997-998), 567-586.
- Costanzo, M. R., Augustine, S., Bourge, R., Bristow, M., O'Connell, J. B., Driscoll, D., & Rose, E. (1995). Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*, 92(12), 3593-3612.
- Crowley, D. M., & Jones, D. (2016). Financing prevention: opportunities for economic analysis across the translational research cycle. *Transl Behav Med*, 6(1), 145-152. doi: 10.1007/s13142-015-0354-8
- de Borba, A. T., Jost, R. T., Gass, R., Nedel, F. B., Cardoso, D. M., Pohl, H. H., . . . Paiva, D. N. (2014). The influence of active and passive smoking on the cardiorespiratory fitness of adults. *Multidiscip Respir Med*, 9(1), 34. doi: 10.1186/2049-6958-9-34
- Desjardins, C., & Duling, B. R. (1990). Heparinase treatment suggests a role for the endothelial cell glycocalyx in regulation of capillary hematocrit. *Am J Physiol*, 258(3 Pt 2), H647-654.
- Dhillon, S. S., Sima, C. A., Kirkham, A. R., Syed, N., & Camp, P. G. (2015). Physical Activity Measurement Accuracy in Individuals With Chronic Lung Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis of Method Comparison Studies. *Arch Phys Med Rehabil*, 96(11), 2079-2088.e2010. doi: 10.1016/j.apmr.2015.05.015
- Donaire-Gonzalez, D., Gimeno-Santos, E., Balcells, E., de Batlle, J., Ramon, M. A., Rodriguez, E., . . . Garcia-Aymerich, J. (2015). Benefits of physical activity on COPD hospitalisation depend on intensity. *Eur Respir J*, 46(5), 1281-1289. doi: 10.1183/13993003.01699-2014
- Doonan, R. J., Hausvater, A., Scallan, C., Mikhailidis, D. P., Pilote, L., & Daskalopoulou, S. S. (2010). The effect of smoking on arterial stiffness. *Hypertens Res*, 33(5), 398-410. doi: 10.1038/hr.2010.25

- Drexler, H., Haller, H., Hornig, B., & Landmesser, U. (2000). Endothelfunktion bei kardiovaskulären Erkrankungen. *Science Uni-Med*, 14-43.
- Dumler, F., & Kilates, C. (1999). Nutritional status assessment and body composition analysis in pre-end stage renal disease patients. *Miner Electrolyte Metab*, 25(4-6), 397-399. doi: 57481
- Eijssvogels, T. M., Molossi, S., Lee, D. C., Emery, M. S., & Thompson, P. D. (2016). Exercise at the Extremes: The Amount of Exercise to Reduce Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*, 67(3), 316-329. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.034
- Eijssvogels, T. M. H., Fernandez, A. B., & Thompson, P. D. (2016). Are There Deleterious Cardiac Effects of Acute and Chronic Endurance Exercise? *Physiol Rev*, 96(1), 99-125. doi: 10.1152/physrev.00029.2014
- Endes, S., Schaffner, E., Caviezel, S., Dratva, J., Autenrieth, C. S., Wanner, M., . . . Schmidt-Trucksass, A. (2016). Long-term physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults: longitudinal results of the SAPALDIA cohort study. *Age Ageing*, 45(1), 110-115. doi: 10.1093/ageing/afv172
- Erez, A., Kivity, S., Berkovitch, A., Milwidsky, A., Klempfner, R., Segev, S., . . . Maor, E. (2015). The association between cardiorespiratory fitness and cardiovascular risk may be modulated by known cardiovascular risk factors. *Am Heart J*, 169(6), 916-923.e911. doi: 10.1016/j.ahj.2015.02.023
- Facchini, L., Bellin, A., & Toro, E. F. (2016). Modeling Loss of Microvascular Wall Homeostasis during Glycocalyx Deterioration and Hypertension that Impacts Plasma Filtration and Solute Exchange. *Curr Neurovasc Res*, 13(2), 147-155.
- Ferreira, I., Henry, R. M., Twisk, J. W., van Mechelen, W., Kemper, H. C., & Stehouwer, C. D. (2005). The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med*, 165(8), 875-882. doi: 10.1001/archinte.165.8.875
- Fleg, J. L., Pina, I. L., Balady, G. J., Chaitman, B. R., Fletcher, B., Lavie, C., . . . Bazzarre, T. (2000). Assessment of functional capacity in clinical and research applications: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*, 102(13), 1591-1597.

- Fletcher, G. F., Balady, G., Blair, S. N., Blumenthal, J., Caspersen, C., Chaitman, B., . . . Pollock, M. L. (1996). Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*, 94(4), 857-862.
- Ford, E. S., & Capewell, S. (2007). Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol*, 50(22), 2128-2132. doi: 10.1016/j.jacc.2007.05.056
- Franklin, S. S., & Wong, N. D. (2016). Pulse Pressure: How Valuable as a Diagnostic and Therapeutic Tool? *J Am Coll Cardiol*, 67(4), 404-406. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.022
- Fricke, A. (2016). Ärzte zweifeln am Check-up 35, Diabetes bleibt unentdeckt. *Ärzte Zeitung*.
- Froelicher, V. F. (2001). Exercise testing in the new millennium. *Prim Care*, 28(1), 1-4 ,v.
- Froelicher, V. F., Jr., & Lancaster, M. C. (1974). The prediction of maximal oxygen consumption from a continuous exercise treadmill protocol. *Am Heart J*, 87(4), 445-450.
- Fruin, M. L., & Rankin, J. W. (2004). Validity of a multi-sensor armband in estimating rest and exercise energy expenditure. *Med Sci Sports Exerc*, 36(6), 1063-1069.
- Fu, B. M., & Tarbell, J. M. (2013). Mechano-sensing and transduction by endothelial surface glycocalyx: composition, structure, and function. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 5(3), 381-390. doi: 10.1002/wsbm.1211
- Furchgott, R. F., & Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288(5789), 373-376.
- Gandjour, A. (2016). Prioritizing health services research: an economic perspective. *Eur J Health Econ*. doi: 10.1007/s10198-016-0768-3
- Gesundheit, B. f. (2015). Bundestag verabschiedet Präventionsgesetz. Retrieved 20.02.2016, from <http://www.bmg.bund.de/ministerium/meldungen/2015/praeventionsgesetz.html>
- Gibbons, R. J., Balady, G. J., Beasley, J. W., Bricker, J. T., Duvernoy, W. F., Froelicher, V. F., . . . Ryan, T. J. (1997). ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the

- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol*, 30(1), 260-311.
- Gibbons, R. J., Balady, G. J., Bricker, J. T., Chaitman, B. R., Fletcher, G. F., Froelicher, V. F., . . . Smith, S. C., Jr. (2002). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*, 106(14), 1883-1892.
- Global Health and Aging*(2015). Retrieved from https://d2cauhfh6h4x0p.cloudfront.net/s3fs-public/global_health_and_aging.pdf?q.52VK49USX58EJwZ3BjLI.yphsH2T_h
- Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. (2015). *Lancet*, 385(9963), 117-171. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61682-2
- Gohbara, M., Iwahashi, N., Sano, Y., Akiyama, E., Maejima, N., Tsukahara, K., . . . Kimura, K. (2016). Clinical Impact of the Cardio-Ankle Vascular Index for Predicting Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1257
- Gokce, N., Keaney, J. F., Jr., Hunter, L. M., Watkins, M. T., Menzoian, J. O., & Vita, J. A. (2002). Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*, 105(13), 1567-1572.
- Goldberger, A. L., Amaral, L. A., Hausdorff, J. M., Ivanov, P., Peng, C. K., & Stanley, H. E. (2002). Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99 Suppl 1, 2466-2472. doi: 10.1073/pnas.012579499
- Goldberger, A. L., Rigney, D. R., & West, B. J. (1990). Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am*, 262(2), 42-49.
- Gomez-Sanchez, L., Garcia-Ortiz, L., Patino-Alonso, M. C., Recio-Rodriguez, J. I., Frontera, G., Ramos, R., . . . Gomez-Marcos, M. A. (2015). The Association Between the Cardio-ankle Vascular Index and Other Parameters of Vascular Structure and Function in Caucasian Adults: MARK Study. *J Atheroscler Thromb*, 22(9), 901-911. doi: 10.5551/jat.28035

- Gordin, D., & Groop, P. H. (2016). Aspects of Hyperglycemia Contribution to Arterial Stiffness and Cardiovascular Complications in Patients With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. doi: 10.1177/1932296816636894
- Hadi, H. A., Carr, C. S., & Al Suwaidi, J. (2005). Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag*, 1(3), 183-198.
- Hawkins, S., & Wiswell, R. (2003). Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging: implications for exercise training. *Sports Med*, 33(12), 877-888.
- Hayashi, K., Handa, H., Nagasawa, S., Okumura, A., & Moritake, K. (1980). Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech*, 13(2), 175-184.
- Hearon, C. M., Jr., & Dinunno, F. A. (2016). Regulation of skeletal muscle blood flow during exercise in ageing humans. *J Physiol*, 594(8), 2261-2273. doi: 10.1113/jp270593
- Heck, H., Schulz, H., & Bartmus, U. (2002). Diagnostics of Anaerobic Power and Capacity. *Eur J Sport Sci*, 3(3).
- Henson, J., Dunstan, D. W., Davies, M. J., & Yates, T. (2016). Sedentary behaviour as a new behavioural target in the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 32 Suppl 1, 213-220. doi: 10.1002/dmrr.2759
- Higgins, J. P. (2002). Nonlinear systems in medicine. *Yale J Biol Med*, 75(5-6), 247-260.
- Hobbs, F. D. (2015). Prevention of cardiovascular diseases. *BMC Med*, 13, 261. doi: 10.1186/s12916-015-0507-0
- Hollmann, W., & Prinz, J. P. (1994). [The history and clinical importance of cardiopulmonary assessment of working fitness with special reference to spiroergometry]. *Z Kardiol*, 83(4), 247-257.
- Horinaka, S., Yabe, A., Yagi, H., Ishimura, K., Hara, H., Iemura, T., & Matsuoka, H. (2009). Comparison of atherosclerotic indicators between cardio ankle vascular index and brachial ankle pulse wave velocity. *Angiology*, 60(4), 468-476. doi: 10.1177/0003319708325443

- Hotamisligil, G. S., Arner, P., Caro, J. F., Atkinson, R. L., & Spiegelman, B. M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 95(5), 2409-2415. doi: 10.1172/jci117936
- Hulsegge, G., Looman, M., Smit, H. A., Daviglus, M. L., van der Schouw, Y. T., & Verschuren, W. M. (2016). Lifestyle Changes in Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: The Doetinchem Cohort Study. *J Am Heart Assoc*, 5(1). doi: 10.1161/jaha.115.002432
- Hüsing, B., Hartig, J., Bührlen, B., Reiß, T., & Gaisser, S. (2008). Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. *TAB Büro für Technickfolgenabschätzung beim deutschen Bundestag, Arbeitsberich Nr 126*.
- Ibata, J., Sasaki, H., Kakimoto, T., Matsuno, S., Nakatani, M., Kobayashi, M., . . . Nanjo, K. (2008). Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure. *Diabetes Res Clin Pract*, 80(2), 265-270. doi: 10.1016/j.diabres.2007.12.016
- Ikeda, N., & Torii, R. (2005). When does atherosclerosis become irreversible? Chronological change from an early to an advanced atherosclerotic lesion observed by angioscopy. *Angiology*, 56(4), 361-370.
- Item, F., & Konrad, D. (2012). Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. *Obes Rev*, 13 Suppl 2, 30-39. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01035.x
- Izuhara, M., Shioji, K., Kadota, S., Baba, O., Takeuchi, Y., Uegaito, T., . . . Matsuda, M. (2008). Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circ J*, 72(11), 1762-1767.
- Jackson, M. (2002). Disease and diversity in history. (Reviews of: Cartwright, FF, Biddiss, M. Disease and history. Gloucestershire: Sutton Publishing Limited, 2000; Rotberg RI, ed. Health and disease in human history. Cambridge, MA: MIT Press, 2000; Cliff, A., Haggett, P., Smallman-Raynor, M. Deciphering global epidemics: analytical approaches to the disease records of world cities, 1888-1912. Cambridge: Cambridge University Press, 1998; Riley, JC. Rising life expectancy: a global history. Cambridge: Cambridge University Press, 2001; McMichael, T. Human frontiers, environments and disease: past patterns, uncertain futures. Cambridge: Cambridge University Press, 2001). *Soc Hist Med*, 15(2), 323-340.

- Jefferis, B. J., Sartini, C., Ash, S., Lennon, L. T., Wannamethee, S. G., & Whincup, P. H. (2016). Validity of questionnaire-based assessment of sedentary behaviour and physical activity in a population-based cohort of older men; comparisons with objectively measured physical activity data. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 13(1), 14. doi: 10.1186/s12966-016-0338-1
- Jeukendrup, A. E., & Wallis, G. A. (2005). Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *Int J Sports Med*, 26 Suppl 1, S28-37. doi: 10.1055/s-2004-830512
- Joyner, M. J., & Green, D. J. (2009). Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol*, 587(Pt 23), 5551-5558. doi: 10.1113/jphysiol.2009.179432
- Kanaya, A. M., Vittinghoff, E., Shlipak, M. G., Resnick, H. E., Visser, M., Grady, D., & Barrett-Connor, E. (2003). Association of total and central obesity with mortality in postmenopausal women with coronary heart disease. *Am J Epidemiol*, 158(12), 1161-1170.
- Kang, D. H., & Ha, S. K. (2014). Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press*, 12(1), 1-6. doi: 10.5049/ebp.2014.12.1.1
- Karimi, L., Mattace-Raso, F. U., van Rosmalen, J., van Rooij, F., Hofman, A., & Franco, O. H. (2016). Effects of combined healthy lifestyle factors on functional vascular aging: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. doi: 10.1097/hjh.0000000000000861
- Kasai, T., Inoue, K., Kumagai, T., Kato, M., Kawana, F., Sagara, M., . . . Narui, K. (2011). Plasma pentraxin3 and arterial stiffness in men with obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*, 24(4), 401-407. doi: 10.1038/ajh.2010.248
- Kaur, K. (2014). A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*, 2014 21.
- Kawasaki, T., Sasayama, S., Yagi, S., Asakawa, T., & Hirai, T. (1987). Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res*, 21(9), 678-687.
- Kieser, W. (2015). *Krafttraining in Prävention und Therapie*: Hogrefe Verlag.

- Kim, E. S., Moon, S. D., Kim, H. S., Lim, D. J., Cho, J. H., Kwon, H. S., . . . Son, H. Y. (2011). Diabetic peripheral neuropathy is associated with increased arterial stiffness without changes in carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34(6), 1403-1405. doi: 10.2337/dc10-2222
- Kim, S. H., Despres, J. P., & Koh, K. K. (2015). Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehv509
- Kinlay, S., & Ganz, P. (1997). Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol*, 80(9a), 11i-16i.
- Kinouchi, K., Ichihara, A., Sakoda, M., Kurauchi-Mito, A., Murohashi-Bokuda, K., & Itoh, H. (2010). Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *Kidney Blood Press Res*, 33(4), 304-312. doi: 10.1159/000316724
- Kirch, W., & Badura, B. (2006). *Prävention*: Springer.
- Knechtle, B., Knechtle, P., & Lepers, R. (2011). Participation and performance trends in ultra-triathlons from 1985 to 2009. *Scand J Med Sci Sports*, 21(6), e82-90. doi: 10.1111/j.1600-0838.2010.01160.x
- Kolansky, D. M. (2009). Acute coronary syndromes: morbidity, mortality, and pharmacoeconomic burden. *Am J Manag Care*, 15(2 Suppl), S36-41.
- Kolling, S., Wiewelhove, T., Raeder, C., Endler, S., Ferrauti, A., Meyer, T., & Kellmann, M. (2015). Sleep monitoring of a six-day microcycle in strength and high-intensity training. *Eur J Sport Sci*, 1-9. doi: 10.1080/17461391.2015.1041062
- Kool, M. J., Hoeks, A. P., Struijker Boudier, H. A., Reneman, R. S., & Van Bortel, L. M. (1993). Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol*, 22(7), 1881-1886.
- Kriemler, S., Puder, J., Zahner, L., Roth, R., Braun-Fahrlander, C., & Bedogni, G. (2009). Cross-validation of bioelectrical impedance analysis for the assessment of body composition in a representative sample of 6- to 13-year-old children. *Eur J Clin Nutr*, 63(5), 619-626. doi: 10.1038/ejcn.2008.19

- Kubozono, T., Miyata, M., Ueyama, K., Hamasaki, S., Kusano, K., Kubozono, O., & Tei, C. (2011). Acute and chronic effects of smoking on arterial stiffness. *Circ J*, 75(3), 698-702.
- Kubozono, T., Miyata, M., Ueyama, K., Nagaki, A., Hamasaki, S., Kusano, K., . . . Tei, C. (2009). Association between arterial stiffness and estimated glomerular filtration rate in the Japanese general population. *J Atheroscler Thromb*, 16(6), 840-845.
- Kumagai, T., Kasai, T., Kato, M., Naito, R., Maeno, K., Kasagi, S., . . . Narui, K. (2009). Establishment of the cardio-ankle vascular index in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 136(3), 779-786. doi: 10.1378/chest.09-0178
- Kurata, M., Okura, T., Watanabe, S., Irita, J., Enomoto, D., Johtoku, M., . . . Higaki, J. (2008). Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: A 24-week study. *Curr Ther Res Clin Exp*, 69(5), 412-422. doi: 10.1016/j.curtheres.2008.10.002
- Lacroix, J., Daviet, J. C., Borel, B., Kammoun, B., Salle, J. Y., & Mandigout, S. (2016). Physical Activity Level Among Stroke Patients Hospitalized in a Rehabilitation Unit. *Pm r*, 8(2), 97-104. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.06.011
- Lam DW, L. D. (2015). *Metabolic Syndrome*: South Dartmouth (MA).
- Lampert, T., Kroll, L. (2014). Soziale Unterschiede in der Mortalität und Lebenserwartung *GBE kompakt Robert Koch Institut*, 2/2014 (5. Jahrgang).
- Lang, C. C., Karlin, P., Haythe, J., Lim, T. K., & Mancini, D. M. (2009). Peak cardiac power output, measured noninvasively, is a powerful predictor of outcome in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*, 2(1), 33-38. doi: 10.1161/circheartfailure.108.798611
- Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., . . . Struijker-Boudier, H. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 27(21), 2588-2605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254
- Lavie, C. J., De Schutter, A., Parto, P., Jahangir, E., Kokkinos, P., Ortega, F. B., . . . Milani, R. V. (2016). Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis - the Obesity Paradox Updated. *Prog Cardiovasc Dis*. doi: 10.1016/j.pcad.2016.01.008

- Lee, D. H., Park, K. S., Ahn, S., Ku, E. J., Jung, K. Y., Kim, Y. J., . . . Lim, S. (2015). Comparison of Abdominal Visceral Adipose Tissue Area Measured by Computed Tomography with That Estimated by Bioelectrical Impedance Analysis Method in Korean Subjects. *Nutrients*, 7(12), 10513-10524. doi: 10.3390/nu7125548
- Lee, S. M., Feiveson, A. H., Stein, S., Stenger, M. B., & Platts, S. H. (2015). Orthostatic Intolerance After ISS and Space Shuttle Missions. *Aerosp Med Hum Perform*, 86(12 Suppl), A54-67. doi: 10.3357/amhp.ec08.2015
- Lee, W. T., Brown, A., Peacock, A. J., & Johnson, M. K. (2011). Use of non-invasive haemodynamic measurements to detect treatment response in precapillary pulmonary hypertension. *Thorax*, 66(9), 810-814. doi: 10.1136/thx.2011.159228
- Lewis, J. C., Taylor, R. G., Jones, N. D., St Clair, R. W., & Cornhill, J. F. (1982). Endothelial surface characteristics in pigeon coronary artery atherosclerosis. I. Cellular alterations during the initial stages of dietary cholesterol challenge. *Lab Invest*, 46(2), 123-138.
- Li, Y., Lu, J., Wu, X., & Yang, C. (2014). Serum uric acid concentration and asymptomatic hyperuricemia with subclinical organ damage in general population. *Angiology*, 65(7), 634-640. doi: 10.1177/0003319713513143
- Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9), 1135-1143.
- Ling, C. H., de Craen, A. J., Slagboom, P. E., Gunn, D. A., Stokkel, M. P., Westendorp, R. G., & Maier, A. B. (2011). Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. *Clin Nutr*, 30(5), 610-615. doi: 10.1016/j.clnu.2011.04.001
- Lloyd-Jones, D., Adams, R., Carnethon, M., De Simone, G., Ferguson, T. B., Flegal, K., . . . Hong, Y. (2009). Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 119(3), e21-181. doi: 10.1161/circulationaha.108.191261
- Lloyd-Jones, D. M., Hong, Y., Labarthe, D., Mozaffarian, D., Appel, L. J., Van Horn, L., . . . Rosamond, W. D. (2010). Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic

- Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*, 121(4), 586-613. doi: 10.1161/circulationaha.109.192703
- Lum, H., & Roebuck, K. A. (2001). Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol*, 280(4), C719-741.
- Macfarlane, D. J. (2001). Automated metabolic gas analysis systems: a review. *Sports Med*, 31(12), 841-861.
- Malavolti, M., Mussi, C., Poli, M., Fantuzzi, A. L., Salvioli, G., Battistini, N., & Bedogni, G. (2003). Cross-calibration of eight-polar bioelectrical impedance analysis versus dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of total and appendicular body composition in healthy subjects aged 21-82 years. *Ann Hum Biol*, 30(4), 380-391. doi: 10.1080/0301446031000095211
- Mancini, D. M., Eisen, H., Kussmaul, W., Mull, R., Edmunds, L. H., Jr., & Wilson, J. R. (1991). Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*, 83(3), 778-786.
- Mann, S., Beedie, C., & Jimenez, A. (2014). Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med*, 44(2), 211-221. doi: 10.1007/s40279-013-0110-5
- McNamara, R. J., Tsai, L. L., Wootton, S. L., Ng, L. W., Dale, M. T., McKeough, Z. J., & Alison, J. A. (2016). Measurement of daily physical activity using the SenseWear Armband: Compliance, comfort, adverse side effects and usability. *Chron Respir Dis*. doi: 10.1177/1479972316631138
- Meiler, S. E., Ashton, J. J., Moeschberger, M. L., Unverferth, D. V., & Leier, C. V. (1987). An analysis of the determinants of exercise performance in congestive heart failure. *Am Heart J*, 113(5), 1207-1217.
- Menotti, A., Puddu, P. E., Maiani, G., & Catasta, G. (2016). Cardiovascular and other causes of death as a function of lifestyle habits in a quasi extinct middle-aged male population. A 50-year follow-up study. *Int J Cardiol*, 210, 173-178. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.115
- Meyer, K. (2015). *Kursbuch Spiroergometrie*: Georg Thieme Verlag KG.

- Meyer, T., Lucia, A., Earnest, C. P., & Kindermann, W. (2005). A conceptual framework for performance diagnosis and training prescription from submaximal gas exchange parameters--theory and application. *Int J Sports Med*, 26 Suppl 1, S38-48. doi: 10.1055/s-2004-830514
- Michaelis, L., Menten, M. L., Johnson, K. A., & Goody, R. S. (2011). The original Michaelis constant: translation of the 1913 Michaelis-Menten paper. *Biochemistry*, 50(39), 8264-8269. doi: 10.1021/bi201284u
- Miranda, C. H., de Carvalho Borges, M., Schmidt, A., Marin-Neto, J. A., & Pazin-Filho, A. (2016). Evaluation of the endothelial glycocalyx damage in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*, 247, 184-188. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.023
- Miyashita, Y., Endo, K., Saiki, A., Ban, N., Yamaguchi, T., Kawana, H., . . . Shirai, K. (2009). Effects of pitavastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, on cardio-ankle vascular index in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb*, 16(5), 539-545.
- Miyashita, Y., Saiki, A., Endo, K., Ban, N., Yamaguchi, T., Kawana, H., . . . Shirai, K. (2009). Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension. *J Atheroscler Thromb*, 16(5), 621-626.
- Miyoshi, T., Doi, M., Hirohata, S., Sakane, K., Kamikawa, S., Kitawaki, T., . . . Kusachi, S. (2010). Cardio-ankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in patients with ischemic heart disease. *J Atheroscler Thromb*, 17(3), 249-258.
- Mons, U., Hahmann, H., & Brenner, H. (2014). A reverse J-shaped association of leisure time physical activity with prognosis in patients with stable coronary heart disease: evidence from a large cohort with repeated measurements. *Heart*, 100(13), 1043-1049. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305242
- Mora, S., Cook, N., Buring, J. E., Ridker, P. M., & Lee, I. M. (2007). Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*, 116(19), 2110-2118. doi: 10.1161/circulationaha.107.729939

- Moreira, H., Passos, B., Rocha, J., Reis, V., Carneiro, A., & Gabriel, R. (2014). Cardiorespiratory fitness and body composition in postmenopausal women. *J Hum Kinet*, 43, 139-148. doi: 10.2478/hukin-2014-0099
- Morigami, H., Morioka, T., Yamazaki, Y., Imamura, S., Numaguchi, R., Asada, M., . . . Inaba, M. (2016). Visceral Adiposity is Preferentially Associated with Vascular Stiffness Rather than Thickness in Men with Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb*. doi: 10.5551/jat.33399
- Mottillo, S., Filion, K. B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., . . . Eisenberg, M. J. (2010). The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 56(14), 1113-1132. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034
- Mulasi, U., Kuchnia, A. J., Cole, A. J., & Earthman, C. P. (2015). Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations, and opportunities. *Nutr Clin Pract*, 30(2), 180-193. doi: 10.1177/0884533614568155
- Mutschler, V. S. (2015). *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen* (Vol. 7. Auflage): Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- Myers, J., Buchanan, N., Walsh, D., Kraemer, M., McAuley, P., Hamilton-Wessler, M., & Froelicher, V. F. (1991). Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol*, 17(6), 1334-1342.
- Myers, J., Prakash, M., Froelicher, V., Do, D., Partington, S., & Atwood, J. E. (2002). Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*, 346(11), 793-801. doi: 10.1056/NEJMoa011858
- Nagai, M., Komiya, H., Mori, Y., Ohta, T., Kasahara, Y., & Ikeda, Y. (2010). Estimating visceral fat area by multifrequency bioelectrical impedance. *Diabetes Care*, 33(5), 1077-1079. doi: 10.2337/dc09-1099
- Nagayama, D., Endo, K., Ohira, M., Yamaguchi, T., Ban, N., Kawana, H., . . . Shirai, K. (2013). Effects of body weight reduction on cardio-ankle vascular index (CAVI). *Obes Res Clin Pract*, 7(2), e139-e145. doi: 10.1016/j.orcp.2011.08.154
- Nagayama, D., Saiki, A., Endo, K., Yamaguchi, T., Ban, N., Kawana, H., . . . Shirai, K. (2010). Improvement of cardio-ankle vascular index by glimepiride in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract*, 64(13), 1796-1801. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02399.x

- Nagy, N., Freudenberger, T., Melchior-Becker, A., Rock, K., Ter Braak, M., Jastrow, H., . . . Fischer, J. W. (2010). Inhibition of hyaluronan synthesis accelerates murine atherosclerosis: novel insights into the role of hyaluronan synthesis. *Circulation*, 122(22), 2313-2322. doi: 10.1161/circulationaha.110.972653
- Nakamura, K., Iizuka, T., Takahashi, M., Shimizu, K., Mikamo, H., Nakagami, T., . . . Noike, H. (2009). Association between cardio-ankle vascular index and serum cystatin C levels in patients with cardiovascular risk factor. *J Atheroscler Thromb*, 16(4), 371-379.
- Namekata, T., Shirai, K., Tanabe, N., Miyanishi, K., Nakata, M., Suzuki, K., . . . Ishizuka, N. (2016). Estimating the extent of subclinical arteriosclerosis of persons with prediabetes and diabetes mellitus among Japanese urban workers and their families: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*, 16(1), 52. doi: 10.1186/s12872-016-0230-6
- Namekata, T., Suzuki, K., Ishizuka, N., & Shirai, K. (2011). Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*, 11, 51. doi: 10.1186/1471-2261-11-51
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., . . . Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 384(9945), 766-781. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60460-8
- Niskanen, L. K., Laaksonen, D. E., Nyyssonen, K., Alfthan, G., Lakka, H. M., Lakka, T. A., & Salonen, J. T. (2004). Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*, 164(14), 1546-1551. doi: 10.1001/archinte.164.14.1546
- Noike, H., Nakamura, K., Sugiyama, Y., Iizuka, T., Shimizu, K., Takahashi, M., . . . Shirai, K. (2010). Changes in cardio-ankle vascular index in smoking cessation. *J Atheroscler Thromb*, 17(5), 517-525.
- Norman, G., Norton, G. R., Gomes, M., Michel, F., Majane, O. H., Sareli, P., . . . Woodiwiss, A. J. (2016). Circulating resistin concentrations are independently associated with aortic pulse wave velocity in a community sample. *J Hypertens*, 34(2), 274-281. doi: 10.1097/hjh.0000000000000792

- O'Connell, S., G, O. L., Kelly, L., Murphy, E., Beirne, S., Burke, N., . . . Quinlan, L. R. (2016). These Shoes Are Made for Walking: Sensitivity Performance Evaluation of Commercial Activity Monitors under the Expected Conditions and Circumstances Required to Achieve the International Daily Step Goal of 10,000 Steps. *PLoS One*, 11(5), e0154956. doi: 10.1371/journal.pone.0154956
- O'Rourke, M. F., & Hashimoto, J. (2007). Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*, 50(1), 1-13. doi: 10.1016/j.jacc.2006.12.050
- OECD. (2005). *Gesundheit auf einen Blick 2005 OECD-Indikatoren: OECD-Indikatoren*: OECD Publishing.
- Ogawa, T., Spina, R. J., Martin, W. H., 3rd, Kohrt, W. M., Schechtman, K. B., Holloszy, J. O., & Ehsani, A. A. (1992). Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation*, 86(2), 494-503.
- Ohira, M., Endo, K., Oyama, T., Yamaguchi, T., Ban, N., Kawana, H., . . . Shirai, K. (2011). Improvement of postprandial hyperglycemia and arterial stiffness upon switching from premixed human insulin 30/70 to biphasic insulin aspart 30/70. *Metabolism*, 60(1), 78-85. doi: 10.1016/j.metabol.2010.06.001
- Ohira, M., Yamaguchi, T., Saiki, A., Ban, N., Kawana, H., Nagumo, A., . . . Tatsuno, I. (2014). Pioglitazone improves the cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 7, 313-319. doi: 10.2147/dmso.s65275
- Okura, T., Watanabe, S., Kurata, M., Manabe, S., Koresawa, M., Irita, J., . . . Higaki, J. (2007). Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*, 30(4), 335-340. doi: 10.1291/hypres.30.335
- Olshansky, S. J., Passaro, D. J., Hershow, R. C., Layden, J., Carnes, B. A., Brody, J., . . . Ludwig, D. S. (2005). A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*, 352(11), 1138-1145. doi: 10.1056/NEJMSr043743
- Ortega, F. B., Sui, X., Lavie, C. J., & Blair, S. N. (2016). Body Mass Index, the Most Widely Used But Also Widely Criticized Index: Would a Criterion Standard Measure of Total Body Fat Be a Better Predictor of Cardiovascular Disease Mortality? *Mayo Clin Proc*. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.008

- Ost, M., Coleman, V., Kasch, J., & Klaus, S. (2016). Regulation of myokine expression: Role of exercise and cellular stress. *Free Radic Biol Med.* doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.018
- Pajunen, P., Rissanen, H., Harkanen, T., Jula, A., Reunanen, A., & Salomaa, V. (2010). The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes and cardiovascular events in the Health 2000 Study. *Diabetes Metab*, 36(5), 395-401. doi: 10.1016/j.diabet.2010.04.003
- Park, H. E., Choi, S. Y., Kim, M. K., & Oh, B. H. (2012). Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: assessment with 256 slice multi-detector computed tomography. *J Cardiol*, 60(5), 372-376. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.07.005
- Park, J. B., Park, H. E., Choi, S. Y., Kim, M. K., & Oh, B. H. (2013). Relation between cardio-ankle vascular index and coronary artery calcification or stenosis in asymptomatic subjects. *J Atheroscler Thromb*, 20(6), 557-567.
- Park, K. S., Lee, D. H., Lee, J., Kim, Y. J., Jung, K. Y., Kim, K. M., . . . Lim, S. (2016). Comparison between two methods of bioelectrical impedance analyses for accuracy in measuring abdominal visceral fat area. *J Diabetes Complications*, 30(2), 343-349. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.014
- Pate, R. R., Pratt, M., Blair, S. N., Haskell, W. L., Macera, C. A., Bouchard, C., . . . et al. (1995). Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Jama*, 273(5), 402-407.
- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*, 8(8), 457-465. doi: 10.1038/nrendo.2012.49
- Pedersen, T. R. (2016). The Success Story of LDL Cholesterol Lowering. *Circ Res*, 118(4), 721-731. doi: 10.1161/circresaha.115.306297
- Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, W. M., . . . Zannad, F. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical

- Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*, 223(1), 1-68. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.007
- Petersen, K. S., Clifton, P. M., Lister, N., & Keogh, J. B. (2016). Effect of weight loss induced by energy restriction on measures of arterial compliance: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 247, 7-20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.042
- Physical Activity Guidelines Advisory Committee, W. D., U.S. Department of Health and Human Services (2008). Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. .
- Pigłowska, M., Kostka, T., Drygas, W., Jegier, A., Leszczyńska, J., Bill-Bielecka, M., & Kwasniewska, M. (2016). Body composition, nutritional status, and endothelial function in physically active men without metabolic syndrome - a 25 year cohort study. *Lipids Health Dis*, 15(1), 84. doi: 10.1186/s12944-016-0249-9
- Poirier, P., Giles, T. D., Bray, G. A., Hong, Y., Stern, J. S., Pi-Sunyer, F. X., & Eckel, R. H. (2006). Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 113(6), 898-918. doi: 10.1161/circulationaha.106.171016
- Powell, K. E., Thompson, P. D., Caspersen, C. J., & Kendrick, J. S. (1987). Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health*, 8, 253-287. doi: 10.1146/annurev.pu.08.050187.001345
- Pries, A. R., Secomb, T. W., Jacobs, H., Sperandio, M., Osterloh, K., & Gaehtgens, P. (1997). Microvascular blood flow resistance: role of endothelial surface layer. *Am J Physiol*, 273(5 Pt 2), H2272-2279.
- Prochotska, K., Kovacs, L., Vitariúsova, E., & Feber, J. (2016). Is arterial stiffness predicted by continuous metabolic syndrome score in obese children? *J Am Soc Hypertens*, 10(1), 47-54. doi: 10.1016/j.jash.2015.10.011
- Prokop, N. W., Reid, R. E., & Andersen, R. E. (2016). Seasonal Changes in Whole Body and Regional Body Composition Profiles of Elite Collegiate Ice-Hockey Players. *J Strength Cond Res*, 30(3), 684-692. doi: 10.1519/jsc.0000000000001133

- Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607.
- Recoquillon, S., Carusio, N., Lagrue-Lakhal, A. H., Tual-Chalot, S., Filippelli, A., Andriantsitohaina, R., & Martinez, M. C. (2015). Interaction in endothelium of non-muscular myosin light-chain kinase and the NF-kappaB pathway is critical to lipopolysaccharide-induced vascular hyporeactivity. *Clin Sci (Lond)*, 129(8), 687-698. doi: 10.1042/cs20140625
- Reece, J. D., Barry, V., Fuller, D. K., & Caputo, J. (2015). Validation of the SenseWear Armband as a Measure of Sedentary Behavior and Light Activity. *J Phys Act Health*, 12(9), 1229-1237. doi: 10.1123/jpah.2014-0136
- Reed, J. L., & Pipe, A. L. (2015). Practical Approaches to Prescribing Physical Activity and Monitoring Exercise Intensity. *Can J Cardiol*. doi: 10.1016/j.cjca.2015.12.024
- Reiner, Z., De Backer, G., Fras, Z., Kotseva, K., Tokgozoglu, L., Wood, D., & De Bacquer, D. (2016). Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries - Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*, 246, 243-250. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018
- Riley, W. A., Freedman, D. S., Higgs, N. A., Barnes, R. W., Zinkgraf, S. A., & Berenson, G. S. (1986). Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis*, 6(4), 378-386.
- RKI. (2016). Infektionsschutz. Retrieved 14.04.2016, from Robert Koch Institut http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/impfen_node.html
- Rose, G. (2008). *Rose's Strategy of preventive Medicine*.
- Running USA. (2015). Running statistics USA.
- Safar, M. E., & Lacolley, P. (2007). Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293(1), H1-7. doi: 10.1152/ajpheart.00063.2007
- Saiki, A., Sato, Y., Watanabe, R., Watanabe, Y., Imamura, H., Yamaguchi, T., . . . Tatsuno, I. (2016). The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb*, 23(2), 155-168. doi: 10.5551/jat.32797

- Sairaku, A., Eno, S., Hondo, T., Teragawa, H., Nakano, Y., Matsuda, K., . . . Kihara, Y. (2010). Head-to-head comparison of the cardio-ankle vascular index between patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *Hypertens Res*, 33(11), 1162-1166. doi: 10.1038/hr.2010.141
- Salonen, M. K., Wasenius, N., Kajantie, E., Lano, A., Lahti, J., Heinonen, K., . . . Eriksson, J. G. (2015). Physical activity, body composition and metabolic syndrome in young adults. *PLoS One*, 10(5), e0126737. doi: 10.1371/journal.pone.0126737
- Sasaki, H., Saiki, A., Endo, K., Ban, N., Yamaguchi, T., Kawana, H., . . . Shirai, K. (2009). Protective effects of efonidipine, a T- and L-type calcium channel blocker, on renal function and arterial stiffness in type 2 diabetic patients with hypertension and nephropathy. *J Atheroscler Thromb*, 16(5), 568-575.
- Sato, Y., Nagayama, D., Saiki, A., Watanabe, R., Watanabe, Y., Imamura, H., . . . Tatsuno, I. (2015). Cardio-Ankle Vascular Index is Independently Associated with Future Cardiovascular Events in Outpatients with Metabolic Disorders. *J Atheroscler Thromb*. doi: 10.5551/jat.31385
- Satoh, N., Shimatsu, A., Kato, Y., Araki, R., Koyama, K., Okajima, T., . . . Ogawa, Y. (2008). Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome. *Hypertens Res*, 31(10), 1921-1930. doi: 10.1291/hypres.31.1921
- Satoh, N., Shimatsu, A., Kotani, K., Himeno, A., Majima, T., Yamada, K., . . . Ogawa, Y. (2009). Highly purified eicosapentaenoic acid reduces cardio-ankle vascular index in association with decreased serum amyloid A-LDL in metabolic syndrome. *Hypertens Res*, 32(11), 1004-1008. doi: 10.1038/hr.2009.145
- Saur, J., Trinkmann, F., Doesch, C., Scherhag, A., Brade, J., Schoenberg, S. O., . . . Papavassiliu, T. (2010). The impact of pulmonary disease on noninvasive measurement of cardiac output by the inert gas rebreathing method. *Lung*, 188(5), 433-440. doi: 10.1007/s00408-010-9257-0
- Scharhag-Rosenberger, F., Schommer, K. (2013). Die Spiroergometrie in der Sportmedizin. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, Jahrgang 64, Nr. 12 (2013)*.
- Schneider, C. (2006). *Prävention atherosklerotischer Erkrankungen*: Thieme.

- Schnohr, P., O'Keefe, J. H., Marott, J. L., Lange, P., & Jensen, G. B. (2015). Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol*, 65(5), 411-419. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.023
- Seely, A. J., & Christou, N. V. (2000). Multiple organ dysfunction syndrome: exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Crit Care Med*, 28(7), 2193-2200.
- SGB. (1988). *"Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 2 Absatz 12 des Gesetzes vom 17. Februar 2016 (BGBl. I S. 203) geändert worden ist"*. Retrieved from https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf.
- Shah, N. P., Cainzos-Achirica, M., Feldman, D. I., Blumenthal, R. S., Nasir, K., Miner, M. M., . . . Blaha, M. J. (2016). Cardiovascular Disease Prevention in Men with Vascular Erectile Dysfunction: The View of the Preventive Cardiologist. *Am J Med*, 129(3), 251-259. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.08.038
- Shah, R. V., Allison, M. A., Lima, J. A., Abbasi, S. A., Eisman, A., Lai, C., . . . Murthy, V. L. (2015). Abdominal fat radiodensity, quantity and cardiometabolic risk: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. doi: 10.1016/j.numecd.2015.12.002
- Shah, R. V., Murthy, V. L., Abbasi, S. A., Blankstein, R., Kwong, R. Y., Goldfine, A. B., . . . Allison, M. A. (2014). Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: the MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 7(12), 1221-1235. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.07.017
- Shi, Z. D., & Tarbell, J. M. (2011). Fluid flow mechanotransduction in vascular smooth muscle cells and fibroblasts. *Ann Biomed Eng*, 39(6), 1608-1619. doi: 10.1007/s10439-011-0309-2
- Shimizu, K., Takahashi, M., & Shirai, K. (2013). A huge earthquake hardened arterial stiffness monitored with cardio-ankle vascular index. *J Atheroscler Thromb*, 20(5), 503-511.

- Shimizu, T., Bouchard, M., & Mavriplis, C. (2016). Update on age-appropriate preventive measures and screening for Canadian primary care providers. *Can Fam Physician*, 62(2), 131-138.
- Shirai, K., Utino, J., Otsuka, K., & Takata, M. (2006). A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*, 13(2), 101-107.
- Sievi, N. A., Franzen, D., Kohler, M., & Clarenbach, C. F. (2015). Physical inactivity and arterial stiffness in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 10, 1891-1897. doi: 10.2147/copd.s90943
- Simon, A. C., Levenson, J., Bouthier, J., Safar, M. E., & Avolio, A. P. (1985). Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. *Hypertension*, 7(5), 675-680.
- Sobiczewski, W., Wirtwein, M., Jarosz, D., & Gruchala, M. (2015). Superiority of waist circumference and body mass index in cardiovascular risk assessment in hypertensive patients with coronary heart disease. *Blood Press*, 24(2), 90-95. doi: 10.3109/08037051.2014.986945
- Sorensen, K. E., Celermajer, D. S., Georgakopoulos, D., Hatcher, G., Betteridge, D. J., & Deanfield, J. E. (1994). Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest*, 93(1), 50-55. doi: 10.1172/jci116983
- Soska, V., Dobsak, P., Dusek, L., Shirai, K., Jarkovsky, J., Novakova, M., . . . Yambe, T. (2012). Cardio-ankle vascular index in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 19(5), 453-461.
- Srikanthan, P., Horwich, T. B., & Tseng, C. H. (2016). Relation of Muscle Mass and Fat Mass to Cardiovascular Disease Mortality. *Am J Cardiol*. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.01.033
- Statistisches Bundesamt. (2015a). Gesundheit, Kostennachweis der Krankenhäuser. *Fachserie 12 Reihe 6.3*.

- Statistisches Bundesamt. (2015b). Pressemitteilung 2015/12. from https://http://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2015/12/PD15_465_232pdf.pdf?__blob=publicationFile
- Stern, M. P., Williams, K., Gonzalez-Villalpando, C., Hunt, K. J., & Haffner, S. M. (2004). Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*, 27(11), 2676-2681.
- Storhaug, H. M., Norvik, J. V., Toft, I., Eriksen, B. O., Lochen, M. L., Zykova, S., . . . Jenssen, T. (2013). Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromso Study. *BMC Cardiovasc Disord*, 13, 115. doi: 10.1186/1471-2261-13-115
- Storm, F. A., Heller, B. W., & Mazza, C. (2015). Step detection and activity recognition accuracy of seven physical activity monitors. *PLoS One*, 10(3), e0118723. doi: 10.1371/journal.pone.0118723
- Strasser, T. (1978). Reflections on cardiovascular diseases. *Interdiscip Sci Rev*, 3, 25–230.
- Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. (1981). *Br Med J (Clin Res Ed)*, 282(6282), 2135-2136.
- Suzuki, J., Kurosu, T., Kon, T., & Tomaru, T. (2014). Impact of cardiovascular risk factors on progression of arteriosclerosis in younger patients: evaluation by carotid duplex ultrasonography and cardio-ankle vascular index(CAVI). *J Atheroscler Thromb*, 21(6), 554-562.
- Suzuki, J., Sakakibara, R., Tomaru, T., Tateno, F., Kishi, M., Ogawa, E., . . . Shirai, K. (2013). Stroke and cardio-ankle vascular stiffness index. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 22(2), 171-175. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.07.010
- Szilagyi, P., Vann, J., Bordley, C., Chelminski, A., Kraus, R., Margolis, P., & Rodewald, L. (2002). Interventions aimed at improving immunization rates. *Cochrane Database Syst Rev*(4), Cd003941. doi: 10.1002/14651858.cd003941
- Szlachcic, J., Massie, B. M., Kramer, B. L., Topic, N., & Tubau, J. (1985). Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 55(8), 1037-1042.

- Szostak, J., & Laurant, P. (2011). The forgotten face of regular physical exercise: a 'natural' anti-atherogenic activity. *Clin Sci (Lond)*, 121(3), 91-106. doi: 10.1042/cs20100520
- Takaki, A., Ogawa, H., Wakeyama, T., Iwami, T., Kimura, M., Hadano, Y., . . . Matsuzaki, M. (2008). Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness. *Hypertens Res*, 31(7), 1347-1355. doi: 10.1291/hypres.31.1347
- Tarbell, J. M., & Cancel, L. M. (2016). The glycocalyx and its significance in human medicine. *J Intern Med*. doi: 10.1111/joim.12465
- Tchernof, A., & Després, J.-P. (2013). Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev*, 93(1), 359-404. doi: 10.1152/physrev.00033.2011
- Thompson, P. D., Buchner, D., Pina, I. L., Balady, G. J., Williams, M. A., Marcus, B. H., . . . Wenger, N. K. (2003). Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*, 107(24), 3109-3116. doi: 10.1161/01.cir.0000075572.40158.77
- Tomczak, J. (2003). Körperanalysen: Die bioelektrische Impedanzanalyse BIA. *Wissenschaftsmagazin der Deutschen Sporthochschule Köln*, 34-40.
- Tremblay, M. S., Colley, R. C., Saunders, T. J., Healy, G. N., & Owen, N. (2010). Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Appl Physiol Nutr Metab*, 35(6), 725-740. doi: 10.1139/h10-079
- Tsang, K., Hiremath, S. V., Cooper, R. A., & Ding, D. (2015). Evaluation of custom energy expenditure models for SenseWear armband in manual wheelchair users. *J Rehabil Res Dev*, 52(7), 793-804. doi: 10.1682/jrrd.2014.08.0188
- Tsuboi, A., Ito, C., Fujikawa, R., Yamamoto, H., & Kihara, Y. (2015). Association between the Postprandial Glucose Levels and Arterial Stiffness Measured According to the Cardio-ankle Vascular Index in Non-diabetic Subjects. *Intern Med*, 54(16), 1961-1969. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3596
- Turpie, A. G. (2006). Burden of disease: medical and economic impact of acute coronary syndromes. *Am J Manag Care*, 12(16 Suppl), S430-434.

- Uehara, G., & Takeda, H. (2008). Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness in patients with hypertension complicated by diabetes mellitus: an evaluation using the cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Int Med Res*, 36(5), 1094-1102.
- Ueyama, K., Miyata, M., Kubozono, T., Nagaki, A., Hamasaki, S., Ueyama, S., & Tei, C. (2009). Noninvasive indices of arterial stiffness in hemodialysis patients. *Hypertens Res*, 32(8), 716-720. doi: 10.1038/hr.2009.83
- Uzui, H., Nakano, A., Mitsuke, Y., Geshi, T., Sakata, J., Sarazawa, K., . . . Lee, J. D. (2011). Acarbose treatments improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 2(2), 148-153. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00079.x
- Vallance, J., Eurich, D., Gardiner, P., Taylor, L., & Johnson, S. (2015). Associations of Daily Pedometer Steps and Self-Reported Physical Activity With Health-Related Quality of Life: Results From the Alberta Older Adult Health Survey. *J Aging Health*. doi: 10.1177/0898264315609905
- van den Berg, B. M., Spaan, J. A., & Vink, H. (2009). Impaired glycocalyx barrier properties contribute to enhanced intimal low-density lipoprotein accumulation at the carotid artery bifurcation in mice. *Pflugers Arch*, 457(6), 1199-1206. doi: 10.1007/s00424-008-0590-6
- Vancampfort, D., Wyckaert, S., Sienaert, P., De Herdt, A., De Hert, M., Rosenbaum, S., & Probst, M. (2016). Concurrent validity of the international physical activity questionnaire in outpatients with bipolar disorder: Comparison with the Sensewear Armband. *Psychiatry Res*. doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.064
- Varki A, C. R., Esko JD, et al. (2009). Essentials of Glycobiology. 2nd edition. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1920/> website:
- Verlaan, S., Aspray, T. J., Bauer, J. M., Cederholm, T., Hemsworth, J., Hill, T. R., . . . Brandt, K. (2015). Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: A case-control study. *Clin Nutr*. doi: 10.1016/j.clnu.2015.11.013
- Wallace, R. G., Twomey, L. C., Custaud, M. A., Moyna, N., Cummins, P. M., Mangone, M., & Murphy, R. P. (2016). Potential Diagnostic and Prognostic Biomarkers of Epigenetic

- Drift within the Cardiovascular Compartment. *Biomed Res Int*, 2016, 2465763. doi: 10.1155/2016/2465763
- Wang, Y., Yang, Y., Wang, A., An, S., Li, Z., Zhang, W., . . . Wu, S. (2016). Association of long-term blood pressure variability and brachial-ankle pulse wave velocity: a retrospective study from the APAC cohort. *Sci Rep*, 6, 21303. doi: 10.1038/srep21303
- Warburton, D. E., & Bredin, S. S. (2016). Reflections on Physical Activity and Health: What Should We Recommend? *Can J Cardiol*. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.024
- Wasserman, K., Hansen, J., Sue, D., Stringer, W., Sun, X. (2011). *Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications* (Vol. 5th edition): Lippincott Williams&Wilki.
- Weber, Eber, B., Zweiker, R., Horn, S., Sock, S., Grüner, P., . . . Illyes, M. (2008). Pulswellengeschwindigkeit zentraler Blutdruck und Augmentationsindex - "neue" Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. Pathophysiologie, Methodik prognostische Bedeutung Empfehlungen. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* 2008; 12 (1), 7-13.
- Weber, T., Auer, J., O'Rourke, M. F., Kvas, E., Lassnig, E., Berent, R., & Eber, B. (2004). Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*, 109(2), 184-189. doi: 10.1161/01.cir.0000105767.94169.e3
- Weberruss, H., Pirzer, R., Bohm, B., Dalla Pozza, R., Netz, H., & Oberhoffer, R. (2015). Intima-media thickness and arterial function in obese and non-obese children. *BMC Obes*, 3, 2. doi: 10.1186/s40608-016-0081-9
- Weinbaum, S., Tarbell, J. M., & Damiano, E. R. (2007). The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng*, 9, 121-167. doi: 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959
- Weineck, J. (2010). *Sportbiologie* (10. überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Vol. 10. überarbeitete und erweiterte Auflage): Spitta Verlag GmbH &Co. KG.
- Wen, C. P., Wai, J. P., Tsai, M. K., Yang, Y. C., Cheng, T. Y., Lee, M. C., . . . Wu, X. (2011). Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life

- expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*, 378(9798), 1244-1253. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60749-6
- Westhoff, M., Lehnigk, B., Rühle, K., Greiwing, A., Schomaker, R., Eschenbacher, H., Siepmann, M., . (2012). *Positionspapier der AG-Spiroergometrie zu ventilatorischen Schwellen und Laktatschwellen*
- Whelton, S. P., Chin, A., Xin, X., & He, J. (2002). Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 136(7), 493-503.
- WHO. (2016). The challenge of obesity - quick statistics. 2016, from <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>
- Willich, S. (2007). Gesundheitliche Wertschöpfung. *Deutsches Aerzteblatt*, 104 (26).
- Willis, E. A., Szabo-Reed, A. N., Ptomey, L. T., Steger, F. L., Honas, J. J., Washburn, R. A., & Donnelly, J. E. (2016). Do weight management interventions delivered by online social networks effectively improve body weight, body composition, and chronic disease risk factors? A systematic review. *J Telemed Telecare*. doi: 10.1177/1357633x16630846
- Winckers, A. N., Mackenbach, J. D., Compernelle, S., Nicolaou, M., van der Ploeg, H. P., De Bourdeaudhuij, I., . . . Lakerveld, J. (2015). Educational differences in the validity of self-reported physical activity. *BMC Public Health*, 15(1), 1299. doi: 10.1186/s12889-015-2656-7
- Winter, U. J., Gitt, A. K., Fritsch, J., Berge, P. G., Pothoff, G., & Hilger, H. H. (1994). [Methodologic aspects of modern, computerized ergospirometry (CPX): ramp program, constant workload test and CO2 rebreathing method]. *Z Kardiol*, 83 Suppl 3, 13-26.
- Wohlfahrt, P., Krajcoviechova, A., Seidlerova, J., Mayer, O., Bruthans, J., Filipovsky, J., . . . Cifkova, R. (2013). Arterial stiffness parameters: how do they differ? *Atherosclerosis*, 231(2), 359-364. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.006

- Wojcik, M., Malek, J., Janus, D., & Fijorek, K. (2015). The association between metabolic complications and arterial hypertension in obese adolescents. *Neuro Endocrinol Lett*, 36(6), 583-588.
- Wonisch, M., Fruhwald FM, Hofmann P Hödl R, Klein W, Kraxner W Maier R, Pokan R, Smekal G Watzinger N. (2003). Spiroergometrie in der Kardiologie, Grundlagen der Physiologie und Terminologie. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*, 10 (9), 383-390.
- Xu, M., Huang, Y., Xie, L., Peng, K., Ding, L., Lin, L., . . . Bi, Y. (2016). Diabetes and Risk of Arterial Stiffness: a Mendelian Randomization Analysis. *Diabetes*. doi: 10.2337/db15-1533
- Yamakage, H., Ito, R., Tochiya, M., Muranaka, K., Tanaka, M., Matsuo, Y., . . . Satoh-Asahara, N. (2014). The utility of dual bioelectrical impedance analysis in detecting intra-abdominal fat area in obese patients during weight reduction therapy in comparison with waist circumference and abdominal CT. *Endocr J*, 61(8), 807-819.
- Yamamoto, N., Yamanaka, G., Ishikawa, M., Takasugi, E., Murakami, S., Yamanaka, T., . . . Otsuka, K. (2009). Cardio-ankle vascular index as a predictor of cognitive impairment in community-dwelling elderly people: four-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 28(2), 153-158. doi: 10.1159/000235642
- Yingchoncharoen, T., Limpijankit, T., Jongjirasiri, S., Laothamatas, J., Yamwong, S., & Sritara, P. (2012). Arterial stiffness contributes to coronary artery disease risk prediction beyond the traditional risk score (RAMA-EGAT score). *Heart Asia*, 4(1), 77-82. doi: 10.1136/heartasia-2011-010079
- Yu, H., Chen, J., Lu, J., Bao, Y., Tu, Y., Zhang, L., . . . Jia, W. (2015). Decreased visceral fat area correlates with improved arterial stiffness after Roux-en-Y gastric bypass in Chinese obese patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-month follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. doi: 10.1016/j.soard.2015.09.003
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M. G., Commerford, P., . . . Anand, S. S. (2005). Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*, 366(9497), 1640-1649. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67663-5

- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., . . . Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364(9438), 937-952. doi: 10.1016/s0140-6736(04)17018-9
- Zachariah, J. P., Hwang, S., Hamburg, N. M., Benjamin, E. J., Larson, M. G., Levy, D., . . . Vasan, R. S. (2016). Circulating Adipokines and Vascular Function: Cross-Sectional Associations in a Community-Based Cohort. *Hypertension*, 67(2), 294-300. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.05949
- Zajac-Gawlak, I., Pospiech, D., Kroemeke, A., Mossakowska, M., Gaba, A., Pelclova, J., . . . Klapsinska, B. (2016). Physical activity, body composition and general health status of physically active students of the University of the Third Age (U3A). *Arch Gerontol Geriatr*, 64, 66-74. doi: 10.1016/j.archger.2016.01.008
- Zeinali, F., Habibi, N., Samadi, M., Azam, K., & Djafarian, K. (2016). Relation between Lifestyle and Socio-Demographic Factors and Body Composition among the Elderly. *Glob J Health Sci*, 8(8), 53715. doi: 10.5539/gjhs.v8n8p172
- Zhang, C., Ohira, M., Iizuka, T., Mikamo, H., Nakagami, T., Suzuki, M., . . . Shirai, K. (2013). Cardio-ankle vascular index relates to left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. A retrospective study. *Int Heart J*, 54(4), 216-221.
- Zieman, S. J., Melenovsky, V., & Kass, D. A. (2005). Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25(5), 932-943. doi: 10.1161/01.atv.0000160548.78317.29
- Zilles, K., Tillmann, Bernhard (2010). *Anatomie*: Springer.
- Zimmet, P., Alberti, K. G., & Shaw, J. (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 414(6865), 782-787. doi: 10.1038/414782a

Erklärung zur Masterthesis

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Masterthesis erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis eingehalten, sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Masterthesis stehen oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck eines Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Dresden, den 6. Juli 2016

Peter Simon

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an meinen Betreuer Dr. Andreas Greiwing und Dr. Ralf Schomaker für die Überlassung des Themas, für das entgegengebrachte Vertrauen und die konsequente Unterstützung.

Vielen Dank auch an Dr. Sigrid Müller, unsere Koordinatorin und Betreuerin im Masterstudiengang Preventive Medicine, für die zuverlässige Betreuung während der zwei Jahre an der DIU.

Ebenso danke ich allen Mitstudenteninnen und Mitstudenten für die tolle und ereignisreiche Zeit in Dresden,

Meiner Familie Danke ich für die kontinuierliche Unterstützung, Motivation und Geduld während des Studiums. Danke, dass Ihr für mich da seid und mir immer ein offenes Ohr schenkt.

Es lebe das Leben.